



# **CONSENSO IBEROAMERICANO DE OSTEOPOROSIS SIBOMM 2009**

## **Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento**

Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral  
(SIBOMM)

**“CONSENSO IBEROAMERICANO DE OSTEOPOROSIS  
SIBOMM 2009”**

**Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento**

**AUTORES E INTEGRANTES DEL PANEL IBEROAMERICANO**

|  |  |
|--|--|
| <i>Daniel Salica</i> (Argentina)                     | <i>João Lindolfo C. Borges</i> (Brasil)      |
| <i>Ana María Buceta Paley</i> (Argentina)            | <i>Jaime Hernández</i> (Uruguay)             |
| <i>Santiago Palacios</i> (España)                    | <i>José Alberto Hernández Bueno</i> (México) |
| <i>Ariel Sánchez</i> (Argentina)                     | <i>José G. de Freitas Drumond</i> (Brasil)   |
| <i>Sérgio Ragi Eis</i> (Brasil)                      | <i>José L. Mansur</i> (Argentina)            |
| <i>Victória Zeghbi Cochenski Borba</i> (Brasil)      | <i>José Zanchetta</i> (Argentina)            |
| <i>José Carlos Amaral Filho</i> (Brasil)             | <i>Juan Antonio Yabur</i> (Venezuela)        |
| <i>Cristiano Augusto de Freitas Zerbini</i> (Brasil) | <i>Juan Carlos Vargas</i> (Santo Domingo)    |
| <i>Alexandra Terront</i> (Colombia)                  | <i>Juan José Jaller</i> (Colombia)           |
| <i>Ana Paula Barbosa</i> (Portugal)                  | <i>Julio Segura Pérez</i> (Perú)             |
| <i>Angelica del Castillo</i> (Perú)                  | <i>Luis Fernando Somma</i> (Argentina)       |
| <i>Anna Spitz</i> (Uruguay)                          | <i>Manuel Díaz Curiel</i> (España)           |
| <i>Antonio Torrijos</i> (España)                     | <i>Manuel Sosa Henríquez</i> (España)        |
| <i>Armando Calvo</i> (Perú)                          | <i>Marina Arriagada</i> (Chile)              |
| <i>Beatriz Oliveri</i> (Argentina)                   | <i>Mário Rui Mascarenhas</i> (Portugal)      |
| <i>Boris Garro</i> (Perú)                            | <i>Marise Lazaretti Castro</i> (Brasil)      |
| <i>Bruno Muzzi Camargos</i> (Brasil)                 | <i>Daysi A. Navarro Despaigne</i> (Cuba)     |
| <i>Carlos Fuentealba</i> (Chile)                     | <i>Nori Tolosa de Talamoni</i> (Argentina)   |
| <i>Carlos Pérez Niño</i> (Colombia)                  | <i>Patricia Clark</i> (México)               |
| <i>Carlos Bracho</i> (Ecuador)                       | <i>Patricia León León</i> (Ecuador)          |
| <i>Diana Wiluzanski</i> (Uruguay)                    | <i>Raúl Jervis</i> (Ecuador)                 |
| <i>Edgar Nieto</i> (Venezuela)                       | <i>Roberto Arinoviche</i> (Chile)            |
| <i>Elisabete Melo Gomes</i> (Portugal)               | <i>Roberto Sano Ito</i> (Perú)               |
| <i>Elisabeth Natale D.</i> (Venezuela)               | <i>Raúl Caminos</i> (Venezuela)              |
| <i>Fernando Lolas Stepke</i> (Chile)                 | <i>Rufino Rengifo</i> (Venezuela)            |
| <i>Fidencio Cons Molina</i> (México)                 | <i>Vilma Chijani</i> (Uruguay)               |
| <i>Gil Reyes</i> (Cuba)                              | <i>Wellington Aguirre</i> (Ecuador)          |
| <i>Jesús González Macías</i> (España)                | <i>Vicente Santibañes</i> (Perú)             |
| <i>João Francisco Marques Neto</i> (Brasil)          | <i>Zulema Man</i> (Argentina)                |

**“CONSENSO IBEROAMERICANO DE OSTEOPOROSIS  
SIBOMM 2009”**

**Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento**

**ÍNDICE**

- 1. RESUMEN**
- 2. INTRODUCCIÓN**
- 3. METODOLOGÍA**
- 4. EPIDEMIOLOGÍA**
- 5. DEFINICIÓN Y ASPECTOS CONCEPTUALES**
- 6. FACTORES DE RIESGO PARA PADECER OSTEOPOROSIS**
  - 6.1- Sexo**
  - 6.2- Edad**
  - 6.3- Raza**
  - 6.4- Menopausia precoz y deficiencia de estrógenos en la premenopausia**
  - 6.5- Peso y estado nutricional**
  - 6.7- Antecedentes de fracturas previas por traumas leves**
  - 6.8- Antecedentes hereditarios/familiares de osteoporosis**
  - 6.9- Sedentarismo**
  - 6.10- Tabaco**
  - 6.11- Alcohol**
  - 6.12- Alto recambio óseo**
  - 6.13- Corticoides**
  - 6.14- Transplante de órganos y pérdida de masa ósea**
  - 6.15- Diabetes**
  - 6.16- Entidades asociadas a baja masa ósea**
- 7. FACTORES DE RIESGO PARA FRACTURAS**
  - 7.1- FRAX™**
- 8. EVALUACION DIAGNÓSTICA**
  - 8.1- Densitometría Mineral Ósea**
    - 8.1.1- Técnicas de medición de la Densidad Mineral Ósea**
    - 8.1.2- Indicaciones de Densitometría Ósea**
  - 8.2- Radiografías**
  - 8.3- Laboratorio**
    - 8.3.1- Laboratorio de metabolismo mineral**
    - 8.3.2- Laboratorio de remodelamiento óseo**
- 9. PREVENCIÓN DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS**
  - 9.1- Lácteos**
  - 9.2- Otros nutrientes**
  - 9.3- Actividad física**
  - 9.4- Exposición al sol**
  - 9.5- Cesación del tabaquismo**
  - 9.6- Prevención de caídas**
  - 9.7- Protectores de caderas**

## **10. TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS**

- 10.1- Bifosfonatos**
  - 10.1.1- Alendronato**
  - 10.1.2- Risedronato**
  - 10.1.3- Ibandronato**
  - 10.1.4- Pamidronato**
  - 10.1.5- Zoledronato**
  - 10.1.6- Bifosfonatos y riesgo de osteonecrosis de maxilar**
  - 10.1.7- Bifosfonatos y riesgo de fibrilación auricular**
  - 10.1.8- Duración del tratamiento con bifosfonatos**
- 10.2- Calcitonina**
- 10.3- Terapia de Reemplazo Hormonal**
  - 10.3.1- Estrógenos**
  - 10.3.2- Tibolona**
  - 10.3.3- Moduladores Selectivos del Receptor Estrogénico (SERM): Raloxifeno**
- 10.4- Flúor**
- 10.5- Parathormona recombinante**
  - 10.5.1- PTH (1-34) o Teriparatida**
  - 10.5.2- PTH (1-84)**
  - 10.5.3- Terapia combinada o secuencial con PTH**
- 10.6- Ranelato de Estroncio**
- 10.7- Calcio**
- 10.8- Vitamina D**
- 10.9- Tratamiento de osteoporosis en situaciones especiales**
  - 10.9.1- Prevención y tratamiento en osteoporosis del varón**
  - 10.9.2- Osteoporosis inducida por glucocorticoides.**
  - 10.9.3- Transplante de órganos**
- 10.10- Eficacia antifractura de los tratamientos disponibles**

## **11. CONCLUSIONES**

## **12. REFERENCIAS**

## 1. RESUMEN

**Objetivo:** Presentar el “Consenso Iberoamericano de Osteoporosis SIBOMM 2009” a modo de guía y recomendación para el manejo de la osteoporosis en la región iberoamericana.

**Método:** La Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM) se basó en los aportes de Consensos y Guías sobre Osteoporosis de los últimos cinco años de sus Sociedades Miembros, siguió los principios y avances presentados en la literatura mundial y los aportes u observaciones brindadas por los representantes de las Sociedades participantes y de los profesionales y expertos integrantes del Panel del Consenso. Las recomendaciones fueron presentadas y consideradas en el Congreso 8º SIBOMM / 3º BRADDOO, realizado en Foz do Iguaçu (Brasil) del 1 al 3 de octubre de 2009.

**Resultados:** La osteoporosis, cuya prevalencia es particularmente elevada en la población mayor, tiene como principal problema el riesgo de fracturas óseas. Éstas, en especial las localizadas en cadera y columna, ocasionan importante morbi-mortalidad en esa población. Dado el alto costo que representan las fracturas por osteoporosis, el objetivo principal de su tratamiento es el de prevenir las fracturas, lo que se alcanza al detener la pérdida de masa ósea, manteniendo la resistencia de los huesos y minimizando o eliminando factores que pueden contribuir a las fracturas, como las caídas. La evaluación del riesgo de osteoporosis se debe basar en una correcta y completa historia clínica y en las pruebas diagnósticas necesarias, entre las que se destaca la densitometría ósea. Entre los factores de mayor riesgo para osteoporosis se encuentran: envejecimiento, fracturas previas, antecedente hereditario, bajo consumo de calcio, bajos niveles de vitamina D, tabaquismo, bajo peso, menopausia, baja densidad mineral ósea. Los factores de riesgo más comunes para las fracturas osteoporóticas son: envejecimiento, baja densidad mineral ósea, fracturas previas por fragilidad y antecedentes de fracturas por fragilidad en los padres. Entre los recursos preventivos terapéuticos se señalan: dieta balanceada, adecuado aporte de calcio y vitamina D, ejercicio, no fumar, evitar el consumo excesivo de alcohol, prevención de las caídas y utilización de fármacos aprobados. Entre estos últimos figuran: bifosfonatos, ranelato de estroncio, moduladores selectivos de los receptores de estrógeno, hormona paratiroidea, estrógenos, calcitonina, calcio y vitamina D.

**Conclusiones:** Las estrategias de manejo para los pacientes con osteoporosis consisten en: Identificar a quienes se encuentran en riesgo de padecerla y/o de presentar una o nuevas fracturas óseas por fragilidad. Instaurar las medidas correspondientes para lograr la reducción de los factores de riesgo modificables y efectuar el tratamiento farmacológico y el seguimiento correspondiente con el uso adecuado de los recursos diagnósticos.

**Palabras clave:** consenso, osteoporosis, fracturas, menopausia, densidad mineral ósea, terapia hormonal, bifosfonatos, modulador selectivo de los receptores de estrógeno, calcitonina, hormona paratiroidea, calcio, vitamina D, SIBOMM.

## 2. INTRODUCCIÓN

Es voluntad de los participantes y responsables de este documento de Consenso destacar que todo ejercicio de la investigación científica, la actividad profesional y la asistencia sanitaria deben estar imbuidos de los principios bioéticos fundamentales, especialmente la equidad y la justicia. Ello podrá garantizar a las poblaciones iberoamericanas acceso digno y oportuno a los beneficios de la investigación científica y del desarrollo tecnológico, respetando su dignidad, la autonomía de sus decisiones y favoreciendo las normas y regulaciones que preserven los valores básicos para la convivencia.

La región iberoamericana constituye una vasta y heterogénea zona de 21.652.281 km<sup>2</sup> y de 621.244.725 habitantes. La osteoporosis representa una patología de incidencia cada vez más alta, con índices de fracturas por fragilidad ósea relativamente similares a los del resto del mundo. La osteoporosis expone a la población a graves consecuencias, por lo que constituye un problema mayor de salud pública para esta región y en todo el mundo. Las fracturas debidas a la osteoporosis frecuentemente provocan una discapacidad significativa, elevados costos individuales, familiares y socioeconómicos e incremento de la morbilidad y mortalidad (Cole *et al*, 2008). Ello hace necesario, para el médico y autoridades sanitarias, contar con pautas de diagnóstico, prevención y tratamiento para osteoporosis, que permitan mejorar su manejo y enfrentar con mayor eficacia los efectos que produce esta enfermedad sobre la Salud Pública, desde el punto de vista médico, social y económico, (Brown *et al*, 2002; Melton, 2003; AACE Osteoporosis Task Force, 2003).

Surge por ello este **Consenso Iberoamericano de Osteoporosis SIBOMM 2009**, que es promovido por la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM) en conjunto con sus sociedades miembros. Tiene por objetivo brindar guías y recomendaciones referentes al diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis, sin constituir una regla rígida para su aplicación a pacientes individuales. Espera poder ayudar a reducir el riesgo y frecuencia de las fracturas por osteoporosis mediante su consideración y la buena praxis médica, con la adecuada utilización de los recursos diagnósticos y terapéuticos disponibles.

SIBOMM agradece la participación de las Sociedades Miembros y de los profesionales integrantes del Panel de Consenso, quienes directa o indirectamente aportaron sus valiosos trabajos y consideraciones, haciendo posible la construcción de esta herramienta. Ella aspira a ser enriquecida con su uso y renovada en futuros encuentros.

## 3. METODOLOGÍA

Este documento fue realizado y/o revisado por un grupo multidisciplinario de trabajo integrado por miembros de SIBOMM. Se presentó en la Sesión de Consenso realizada durante el Congreso 8° SIBOMM / 3° BRADDOO. Se tuvieron en cuenta como plataforma para la redacción, los últimos Consensos y Guías de las Sociedades Miembros, así como también los avances documentados en la literatura de mayor impacto y las recomendaciones, aportes y observaciones de expertos especialmente invitados. Se tuvo en cuenta la realidad sanitaria iberoamericana, tan heterogénea como especial, según las diferentes regiones.

Se abordan aspectos relacionados a la definición de osteoporosis, su relevancia epidemiológica, factores de riesgo para padecer osteoporosis y fracturas por fragilidad ósea, abordaje del FRAX, evaluación diagnóstica, prevención y tratamiento.

Los consensos y guías de las sociedades que fueron sustrato para la elaboración del presente documento son las siguientes:

-“Consenso Ecuatoriano de Osteoporosis 2007. Guías y Recomendaciones de Manejo Diagnóstico y Terapéutico de la Osteoporosis” [Jervis *et al*, 2007].

-“Guías de Práctica Clínica en la Osteoporosis Posmenopáusica, Glucocorticoidea y del Varón”, 2008. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) [González Macías *et al*, 2008].

-“Guías Para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis 2007”. Consenso de la Sociedad Argentina de Osteoporosis (SAO) y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM) [Schurman *et al*, 2007].

-“Guías de diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis”, 2006. Sociedad Chilena de Reumatología (SOCHIRE) y Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral (SCHOMM) [Arriagada *et al*, 2006].

-“Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides, 2005” Sociedad Argentina de Osteoporosis [Messina *et al*, 2006]

-“Guía Práctica de Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis”, 2006. Grupo de Estudio de Osteopatías de la Sociedad Uruguaya de Reumatología (GEOSUR).

-“Apuntes Relativos a Osteoporosis en Cuba”, 1998-2009. Sección de Envejecimiento y Hormonas de la Sociedad Cubana de Endocrinología, y Sección de Climaterio y Menopausia y Osteoporosis (CLIMOS) de la Sociedad Cubana de Ginecología y Obstetricia [Navarro Despaigne, 2009].

-“Posições Oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica” Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens) [Brandão *et al*, 2009].

-“Recomendações para o Diagnóstico e Terapêutica da Osteoporose”, 2007. Sociedade Portuguesa de Reumatologia e Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas (SPODOM) [Tavares *et al*, 2007].

Las Sociedades Miembros de SIBOMM son actualmente: Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral; Sociedad Argentina de Osteoporosis; Asociación Boliviana de Osteología y Metabolismo Mineral; Sociedade Brasileira do Densitometria Clínica; Sociedade Brasileira do Osteoporosis; Sociedade Brasileira para o Estudo do Metabolismo Ósseo e Mineral; Fundación Costarricense de Osteoporosis; Sociedad Cubana de Reumatología; Sección de Envejecimiento y Hormonas de la Sociedad Cubana de Endocrinología; Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral; Fundación Chilena de Osteoporosis; Asociación Colombiana de Osteología y Metabolismo Mineral; Asociación Colombiana de Endocrinología; Sociedad Dominicana de Osteoporosis; Sociedad Ecuatoriana de Metabolismo Mineral; Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral; Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas; Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral; Consejo Panameño de Osteoporosis; Sociedad Peruana de Climaterio; Sociedad Peruana de Reumatología; Sociedad Peruana de Osteoporosis y Enfermedades Óseas; Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología; Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología; Sociedade Portuguesa das Doenças Ósseas Metabólicas; Sociedad Uruguaya de Osteoporosis y Metabolismo Mineral; Sociedad Uruguaya de Reumatología;

Fundación Venezolana de Menopausia y Osteoporosis; Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis.

SIBOMM reúne, a través de sus Sociedades Miembros, a más de 5.000 profesionales.

#### 4. EPIDEMIOLOGÍA

La osteoporosis constituye un problema mayor de salud pública a nivel mundial, afectando a más de 200 millones de personas. Se calcula que del 30 al 50% de las mujeres posmenopáusicas la padecerán.

El incremento anual de la población mayor de 65 años es de 1%, y la tasa de mortalidad consecutiva a la fractura de cadera es en promedio 20% en el primer año de ocurrida. Luego de una fractura de cadera, se calcula que aproximadamente el 10% de los pacientes quedan dependientes; el 19% requiere cuidados domiciliarios y entre el 30% y el 50% pueden retomar sus actividades habituales, (Brown *et al*, 2002; Melton, 2003; Fortes *et al*, 2008; Tosteson *et al*, 2009). Recientes trabajos, demuestran que la mortalidad consecutiva a la fractura de cadera luego del año desciende ligeramente, pero permanece elevada aun pasando los 5 y 10 años (Bliuc *et al*, 2009).

En Latinoamérica, la fractura más frecuente en pacientes con osteoporosis es la de localización vertebral, con una prevalencia de 11.18% (IC95%= 9.23-13.4) tal como se da cuenta en el LAVOS, *Latin American Vertebral Osteoporosis Study*, (Clark *et al*, 2009). Estos resultados son similares a los de los estudios realizados en Pekín (China), en algunas regiones de Europa y un poco menores de los encontrados en EE. UU. usando la misma metodología. En el estudio LAVOS se evaluaron 1.922 mujeres de 50 años o más, provenientes de Argentina, Brasil, Colombia, México y Puerto Rico. La prevalencia fue similar en los cinco países y aumenta exponencialmente con la edad desde 6.9% (IC 95% 4.6-9.1) en mujeres de 50-59 años, a 27.8% (IC 95% 23.1-32.4) en aquéllas de 80 años o más ( $p < 0.001$ ). En América Latina y Asia se produce una de cada cuatro fracturas de cadera ocurridas en el mundo. El número aumentaría a una de cada dos fracturas en el 2050 con un costo anual aproximado de US\$ 13.000.000.000.

En la Argentina, la prevalencia de fracturas vertebrales en mujeres mayores de 50 años es del 17.0% (Clark *et al*, 2009). Respecto a las fracturas de cadera, ocurren en promedio y según los diferentes estudios, 320 fracturas cada 100.000 mujeres mayores de 50 años de edad, y 125 fracturas cada 100.000 varones mayores de 50 años de edad. El cociente mujer/hombre es de 2.56 (Bagur *et al*, 1994; Mosquera *et al*, 1998; Somma *et al*, 2000; Wittich *et al*, 2003; Morosano *et al*, 2005; Claus-Hermberg *et al*, 2008; Bagur *et al*, 2009).

En Brasil, 33% de las mujeres y 16% de los hombres mayores de 65 años de edad presentan osteoporosis por DMO, en dos sitios esqueléticos analizados (Camargo *et al*, 2005). En este mismo país, la prevalencia de fracturas vertebrales en mujeres mayores de 50 años, es del 14.8% (Clark *et al*, 2009). El estudio BRAZOS, *The Brazilian Osteoporosis Study*, estimó que 12.8% de hombres y 15.1% de mujeres presentaban antecedentes de fracturas por osteoporosis, sobre una muestra representativa de más de 2.400 personas brasileras (70% de mujeres, 30 % hombres) mayores de 40 años de edad (Pinheiro *et al*, 2009).

En Chile, según datos proporcionados por la Fundación Chilena de Osteoporosis (FUNDOP), se tienen las siguientes referencias (Arriagada, 2009): evaluados 10.350 individuos, (81% mujeres), de edad promedio 56.6 años (DE 15.7). Se encontró que 5.09% de las mujeres presentaban osteoporosis ( $T\text{-score} \leq -2.5$ ) y 43.33% osteopenia ( $T\text{-score} -2.49$  a  $-1.0$ ), mientras que de los hombres 2.38% presentaron osteoporosis y



28.05% osteopenia. Los datos oficiales del Ministerio de Salud indican que los egresos hospitalarios por fractura de cuello de fémur en Chile fueron 3.953 en el año 2001 y 5.350 en el año 2006, con una tasa de fractura de cadera en mujeres mayores de 65 años de 278/100.000 habitantes. En una investigación llevada a cabo en el Instituto Traumatológico de Santiago de Chile (no publicada aún), entre los años 1997 y 2005 hubo 2.157 fracturados de cadera, 75% del sexo femenino, y el seguimiento por 2 años postfractura reportó una mortalidad de aproximadamente el 24% al primer año y 48% a los 2 años.

En Colombia la prevalencia de fracturas vertebrales en mujeres mayores de 50 años es del 17.8% (Clark *et al*, 2009).

En Cuba ocurrieron 9.370 fracturas de cadera en personas mayores de 60 años durante 2007, afectando al sexo femenino en 68.9%, con una relación 2.2:1 mujer/hombre. El 74% ocurrió dentro de la vivienda y un 3% en las instituciones (Navarro Despaigne, 2009).

En Ecuador, cuya población actualmente presenta una expectativa de vida superior a los 70 años, la incidencia de fractura de fémur en sujetos mayores de 45 años fue de 54.7 y 82.7 por cien mil, en hombres y mujeres respectivamente (Bracho *et al*, 2009. INEC, 2001).

En México, en mujeres mayores de 50 años, la prevalencia de fracturas vertebrales es de 19.5% (Clark *et al*, 2009). En ese mismo país, una de cada 12 mujeres y uno de cada 20 hombres presentará una fractura de cadera después de los 50 años, con probabilidad de riesgo en el resto de vida de 8.5% en mujeres y 3.8% en hombres (Clark *et al*, 2005). El costo directo anual por la atención de la fase aguda de fractura de cadera fue estimado en más de 97 millones de dólares en el año 2006, gasto equivalente a la insulina utilizada por todos los diabéticos insulino dependientes mexicanos en el mismo año (Clark *et al*, 2008).

En Uruguay, en 1993 la tasa de incidencia global de fracturas de cadera fue de 53.2/100.000 habitantes y en 1999 fue de 67/100.000 habitantes. Para el año 2010 se estima que la tasa de incidencia global sería de 98.5 cada 100.000 habitantes (Chijani *et al*, 2006).

## 5. DEFINICIÓN Y ASPECTOS CONCEPTUALES

La osteoporosis es un trastorno esquelético caracterizado por compromiso de la fuerza ósea, por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura, con la consiguiente reducción en la resistencia ósea, incremento de fragilidad ósea y aumento del riesgo de fracturas óseas (Consensus Development Conference, 1993; NIH Consensus Development Panel, 2001).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la fractura osteoporótica (fractura por fragilidad), como aquella causada por un trauma que resulta de una fuerza o torsión que se ejerce sobre el hueso (y que sería insuficiente para fracturar hueso normal), denominado trauma mínimo, por el ejemplo, el que ocurre al caer desde la posición de pie (Kanis *et al*, 1994).

La fortaleza ósea representa el concepto que incluye la integridad de la densidad y calidad óseas. La densidad ósea, expresada en gramos de mineral por área o por volumen, se encuentra determinada por el pico de masa ósea alcanzado y por el balance entre ganancia y pérdida de hueso producida posteriormente.

La calidad ósea está dada por la arquitectura ósea, el recambio, la acumulación de daño (p. ej. microfractura) y la mineralización. Las evaluaciones de la calidad ósea (determinación de su arquitectura, porosidad, tamaño, geometría, entre otros factores)

son usadas en investigación clínica (Ferretti, 2009), pero aún no están disponibles para su aplicación masiva.

Por ello, el diagnóstico de osteoporosis continúa reconociendo en la medición de la densidad mineral ósea (DMO) su método unánimemente aceptado, de un modo especial con equipos de DXA central.

En general siguen aceptándose los criterios OMS de 1994 para la clasificación de osteoporosis, basada en la comparación de los valores de la DMO del paciente con la media de la población adulta joven normal del mismo sexo y raza –mujeres postmenopáusicas de raza blanca– (Kanis *et al*, 1994). Se considera en esta clasificación el *T-score*, o valor T, que es el número de desviaciones estándar que se encuentra por arriba o por debajo de la DMO media de la población normal joven del mismo sexo, estudiada con técnica DXA central. Ver Tabla 1.

**Tabla 1: CLASIFICACIÓN DE OSTEOPOROSIS SEGÚN DENSIDAD MINERAL ÓSEA, SEGÚN EL COMITÉ DE EXPERTOS DE LA OMS (WHO Scientific Group, 2004)**

---

| <b>DIAGNÓSTICO</b>                       | <b>DMO valor T, o T-score</b>      |
|--|------------------------------------|
| <b>Normal:</b>                           | T > -1.0                           |
| <b>Osteopenia (baja masa ósea):</b>      | T < -1.0 y > -2.49                 |
| <b>Osteoporosis:</b>                     | T < -2.5                           |
| <b>Osteoporosis grave o establecida:</b> | T < -2.5 + fractura por fragilidad |

---

En hombres de más de 50 años se considera también el *T-score*, aplicándose la clasificación de la OMS que antecede (Binkley *et al*, 2006; Ragi *et al*, 2007). En mujeres premenopáusicas y hombres de menos de 50 años de edad, se toma en consideración el *Z-score* (en relación con sujetos normales de la misma edad y sexo); normal, hasta -2.0.

En niños, se evalúa el contenido mineral óseo (CMO) y la DMO tomando en consideración el *Z-score* para la evaluación en columna lumbar y cuerpo entero (no se debe considerar la cadera salvo en las situaciones en que no se puedan medir las otras dos zonas); normal, hasta -2.0.

El *Z-score* no se usa para definir osteoporosis. No obstante, un valor bajo de *Z-score* identifica individuos con baja DMO, más baja que lo esperado para la edad (WHO Scientific Group, 2004).

Estos límites de corte fueron establecidos para poder comparar prevalencia de osteoporosis en diferentes poblaciones. No deben ser considerados como único criterio diagnóstico para la adopción de tratamiento.

## 6. FACTORES DE RIESGO PARA PADECER OSTEOPOROSIS

El carácter silente de esta enfermedad (en la mayoría de los casos), hace necesaria la temprana detección de los factores de riesgo.

La prevención debe ser considerada en cualquier etapa de la vida del sujeto, para lo cual la correcta historia clínica representa una importante herramienta.

Todo médico debería estar al tanto de los manejos de los factores de riesgo para osteoporosis. Esto constituye un elemento clave para la prevención, así como la realización de campañas masivas de promoción de la salud para la población y de un modo especial la educación de los niños, para que desde la edad escolar adquieran la conciencia de la necesidad de llegar a la vida adulta con “huesos sanos y fuertes”.

Comprobar la existencia de los factores de riesgo de osteoporosis constituye una instancia importante a determinar en cada paciente para prevenir e interferir, en la medida de lo posible, la evolución natural de la enfermedad.

Entre los numerosos factores de riesgo que se han estudiado en osteoporosis se encuentran:

### 6.1- Sexo

La mujer está más expuesta que el hombre a la enfermedad, por diversos motivos. Entre ellos por, tamaño del esqueleto, contenido mineral óseo total y masa muscular, menores que en el hombre.

Está en general establecido que la relación de afectación entre mujeres y hombres es de 1.5/1 en la fractura de Colles, de 7/1 en la fractura vertebral y de 2/1 en la fractura de cadera.

### 6.2- Edad

Con el avance de los años se produce una pérdida de masa ósea en hombres y mujeres de aproximadamente 0.3 a 0.5% por año a partir de los 35 años, y de 2 a 5% en el caso de las mujeres en los 4-6 años inmediatos posteriores a la menopausia, con estabilización posterior. Las fracturas de cadera por osteoporosis son más frecuentes en edades avanzadas, generalmente después de los 80 años en promedio, según los lugares. Según la edad, a los 50 años se produce con mayor frecuencia la fractura de muñeca, a partir de los 60 años las fracturas vertebrales y desde la séptima a octava década las fracturas de cadera.

### 6.3- Raza

La DMO presenta valores más bajos en la población blanca y asiática. Los individuos de raza negra tienen valores más elevados de DMO que los blancos del mismo sexo y edad. Pasa algo parecido en las poblaciones mestizas. En adolescentes negros es mayor la DMO que en los blancos (Melton, 2003).

### 6.4- Menopausia precoz y deficiencia de estrógenos en la premenopausia

La carencia estrogénica, cuando ocurre antes de los 40 años (menopausia precoz), y más aún, cuando la cesación de la función ovárica es abrupta (ooforectomía bilateral), se asocia a pérdida significativa de la masa ósea.

Las amenorreas por tiempos prolongados, actúan en detrimento del estado óseo, el cual requiere ser valorado; el tratamiento de la causa del hipoestrogenismo repercute positivamente en el hueso de las pacientes.

### 6.5- Peso y estado nutricional

Representan factores de riesgo para osteoporosis los estados de bajo peso corporal, máxime cuando producen descenso del índice de masa corporal (IMC:  $\text{kg/m}^2$ ) a niveles inferiores a 20.

Los antecedentes de trastornos de conducta alimentaria también representan un riesgo potenciado. Suelen acompañarse por estados de hipoestrogenismo, otros trastornos hormonales, alteraciones de la composición corporal (marcada disminución de masa grasa, moderada disminución de masa magra) y menor aporte de nutrientes. Todo lo cual afecta negativamente al hueso.

### 6.7- Antecedentes de fracturas previas por traumas leves

El antecedente de fracturas por fragilidad ósea incrementa en 2 o 3 veces el riesgo de padecer nuevas fracturas (Krall y Dawson-Hughes, 1999; Melton *et al*, 1999; Klotzbuecher *et al*, 2000). La presencia de fractura con compresión vertebral incrementa el riesgo de nuevas fracturas (Melton *et al*, 1999); esto resulta mejor predictor de riesgo que la sola medición de la densidad mineral ósea (National Osteoporosis Foundation, 2008). Las fracturas no vertebrales también representan un importante indicador de incremento riesgo consecutivo a la fractura.

El riesgo de primera y segunda fractura de cadera se puede incrementar de 1.6 a 15 por 1.000 hombres y de 3.6 a 22 por 1.000 mujeres respectivamente (Schrøder *et al*, 1993). La fractura de muñeca o de Colles también constituye un significativo riesgo para baja masa ósea en cadera o nuevas fracturas (Earnshaw *et al*, 1998; Schousboe *et al*, 2005). El cociente de probabilidades de riesgo de fractura de cadera después de fractura de tobillo fue 1.6 (IC95% 1.1-2.3) y después de fractura de húmero fue de 3.0 (IC95% 2.4-5.0) (Gunnes *et al*, 1998).

El descenso de 3 ó más centímetros en la talla de la persona, así como la acentuación de la cifosis dorsal, pueden ser causados por aplastamientos vertebrales (Arriagada, 2009).

### 6.8- Antecedentes hereditarios/familiares de osteoporosis

Diversos estudios han establecido el componente genético de la DMO.

La historia familiar constituye un predictor independiente del pico de masa ósea, y el antecedente de osteoporosis en familiares de primer grado está relacionado con disminución del pico de DMO. Las mujeres cuya madre o abuela han sufrido fracturas antes de los 70 años, principalmente de cadera, vertebrales o de muñeca, tienen un riesgo aumentado de presentar DMO baja y de presentar fractura (National Osteoporosis Foundation, 2008).

### 6.9- Sedentarismo

El sedentarismo se asocia con osteoporosis. La actividad física adecuada se correlaciona con menores complicaciones osteoporóticas. Si la actividad física se realiza en los años de desarrollo y crecimiento logra aumentar la masa ósea, permitiendo alcanzar un mayor pico de masa ósea; y en el adulto joven ayuda a mantener la masa ósea. Las mujeres sedentarias que están sentadas más de 9 horas diarias tienen 43% mayor riesgo de fracturas de cadera que aquéllas que están sentadas menos de 6 horas diarias (Gregg *et al*, 1998).

Las mujeres que realizan una caminata de 4 horas por semana, *versus* las que realizan menos de 1 hora por semana, disminuyen 45% el riesgo de fractura de cadera. En una muestra de 61.200 mujeres, el riesgo de fractura de cadera se incrementó linealmente con el menor nivel de actividad (Feskanich *et al*, 2002).

La actividad física adecuada constituye un importante estímulo de sobrecarga para el músculo y tendones, que repercute en el hueso para el estímulo en la formación y en el remodelaje óseo; ayuda además, a mantener un adecuado estado de coordinación neuro-músculo-esquelética en el sujeto, disminuyendo el riesgo y gravedad de las caídas que predisponen a fracturas. Los jóvenes que hacen actividad física tienen mayores DMO que los que no la hacen, y la pérdida de actividad física lleva a la disminución en la masa ósea. Diversos estudios coinciden en que los atletas tienen 25% más elevada la DMO que las personas simplemente activas, y que, estas últimas tienen 30% más elevadas DMO que las personas sedentarias. El incremento de la actividad física ejerce un efecto protector contra las fracturas de modo independiente de la DMO (Bemben, 1999; Branca, 1999).

#### **6.10- Tabaco**

El tabaquismo es capaz de provocar disminución en la masa ósea, aumentar el riesgo de fractura, alterar la cicatrización de las fracturas óseas (Slemenda, 1994) y deteriorar la reacción a los injertos óseos (Lee *et al*, 2002). Por estas razones, es considerado un factor de riesgo para osteoporosis en ambos sexos (Compston, 2001).

Entre el consumo de cigarrillos y sus consecuencias óseas existe una relación “dosis-tiempo-respuesta” de efectos acumulativos (Schuller y Holst, 2001; Szulc *et al*, 2002). Sus manifestaciones clínicas suelen hacerse presentes después de la quinta a sexta década de vida, con fracturas en cualquier sitio del esqueleto, siendo las más estudiadas las de columna y cadera. Las vías fisiopatogénicas que desencadena el tabaco cuando afecta al hueso son múltiples y complejas, en general, aditivas a otros hechos o factores, nosológicos o no (Salica, 2003).

Al inhalar el humo del cigarrillo se liberan radicales libres en el organismo. Éstos tienen efectos negativos sobre el metabolismo de las células óseas, influyen en sus funciones e incrementan de manera considerable los procesos resorptivos.

Las mediciones de la DMO realizadas con rayos X o ultrasonido arrojan resultados variables según los casos (Amin *et al*, 1999, Sedlinsky *et al*, 2001). Numerosos trabajos, destacables por su enfoque epidemiológico, coinciden en señalar la significativa disminución de valores en la DMO, incluyendo la de los fumadores pasivos (Egger *et al*, 1996). Con el paso de los años, la cuantificación de la masa ósea evidencia en el cuello femoral que la pérdida ósea duplica a la de los no fumadores (Law y Hackshaw, 1997).

En los fumadores, a pesar de las divergencias encontradas en el estudio Framingham (Amin *et al*, 1999), el riesgo de sufrir fracturas y nuevas fracturas está aumentado respecto al de los no fumadores (Cornuz, 1999). El riesgo de fracturas vertebrales está duplicado y en la cadera, se incrementa proporcionalmente con el envejecimiento: a la edad de 60, 70 y 80 años alcanza respectivamente el 17%, 41% y 71% (Law y Hackshaw, 1997). En más de 9.500 mujeres, durante un seguimiento mayor a cuatro años, se ha demostrado que la incidencia global de fracturas de cadera es el doble en quienes fuman (Cummings *et al*, 1995). A los diez años de suspensión del hábito tabáquico se produce una declinación del riesgo.

#### **6.11.-Alcohol**

Ha sido demostrado que el consumo de alcohol puede afectar la formación ósea. Aun en moderado consumo como puede representar 1 a 2 medidas consumidas al día, produce una acción directa antiproliferativa sobre los osteoblastos y supresión de la secreción de osteocalcina, dosis dependiente. Las mujeres con ingestas diarias de alcohol superiores a 25 g presentan mayores niveles de estrona, estradiol y

deshidroepiandrosterona, pero no cambios en los niveles de androstenediona, testosterona o SHBG, sin diferencia en los índices de andrógenos libres o relaciones estradiol a testosterona (Onland-Moret *et al*, 2005).

El alcohol influye en PTH, calcitonina y vitamina D (Klein, 1997). Hay acuerdo en que el consumo de grandes cantidades de alcohol está asociado con disminución de DMO, no así en consumos moderados. Éstos muestran resultados dispares. No obstante, la ingesta diaria de 30 g de alcohol se asoció con disminución de DMO – aunque sólo en mujeres– en el *Framingham Osteoporosis Study* (Hannan *et al*, 2000). En el *Nurses' Health Study*, en sujetos de 35 a 64 años el consumo de más de 25 g de alcohol al día (una medida) se asoció con incremento en el riesgo de fracturas de cadera y de antebrazo (Hannan *et al*, 2000).

#### **6.12- Alto recambio óseo**

El incremento de los niveles de los marcadores relacionados con el recambio óseo, constituye un indicador de riesgo aumentado de padecer fracturas, de modo independiente del resultado de la DMO (Lewiecki *et al*, 2009).

#### **6.13- Corticoides**

Los tratamientos con glucocorticoides reducen la absorción intestinal de calcio e incrementan la calciuria. Además, reducen la actividad de osteoblastos, los cuales pueden sufrir apoptosis y consiguiente reducción en la síntesis de colágeno óseo. Por su parte, los osteoclastos se encuentran más activos durante los primeros tiempos del tratamiento con glucocorticoides, por mecanismos que permanecen sin aclarar.

La apoptosis de los osteocitos se incrementa en estos tratamientos, empeorando la reparación de las microfracturas y microdaños óseos.

Los corticoides pueden también reducir los niveles de testosterona y estrógenos por disminución de FSH y LH hipofisaria y reducción de andrógenos adrenales en la mujer posmenopáusica (Weinstein *et al*, 1998).

Los tratamientos con corticoides incrementan el riesgo de fracturas óseas, independiente del valor de la DMO. Cuanto mayor sea la dosis y el tiempo de exposición a la corticoideoterapia, mayores los riesgos de fracturas por osteoporosis.

Las dosis >7.5 mg de prednisona por día o equivalente determinan un riesgo relativo (RR) de 5.2 para fractura vertebral. Las personas que ingieren 2.5 mg de prednisona incrementan el riesgo de fractura ósea, si se comparan con sujetos que no reciben corticoides. El riesgo de fracturas se reduce a medida que se aleja el tiempo de la suspensión del corticoide; aunque persiste elevado en cierta medida si se comparan poblaciones que recibieron *vs.* quienes no los recibieron (van Staa *et al*, 2002; Kanis *et al*, 2004; Messina *et al*, 2006) .

#### **6.14- Transplante de órganos y pérdida de masa ósea**

El transplante de todo tipo de órganos sólidos y el transplante de médula ósea alogénica están asociados con rápida pérdida de masa ósea después del transplante. En numerosas situaciones, los pacientes pueden presentar pérdida ósea aun antes del transplante (Maalouf y Shane, 2005), y también sufrir fracturas por fragilidad ósea mientras lo esperan (Hamdy, 2007).

Una vez realizado el transplante se produce una rápida pérdida de masa ósea debida a múltiples factores, principalmente a las altas dosis de corticosteroides. Otros factores agravantes son las drogas inmunosupresoras, especialmente ciclosporina y tacrolimus; el persistente hipogonadismo y la inmovilización que muchas veces caracteriza las etapas tempranas del transplante. Sin tratamiento específico para osteoporosis, a

posteriori del trasplante se produce una pérdida del 8-10% en la DMO, con mayor intensidad en cadera que en columna (Tauchmanová *et al*, 2007). La DMO se suele estabilizar al segundo año del trasplante.

Las fracturas por fragilidad ósea ocurren frecuentemente en los transplantados, característicamente, desde los primeros meses del mismo (Fleischer *et al*, 2008). Otra singularidad de estas fracturas es que suelen darse en sitios óseos atípicos.

Se recomienda que todos los pacientes que van a ser transplantados tengan una densitometría basal; la siguiente debería realizarse anualmente, pero si reciben corticoides la densitometría deberá repetirse cada 6-12 meses.

### 6.15- Diabetes

La compleja relación entre la diabetes y las fracturas óseas ha cobrado reciente interés a partir del reporte de fracturas en mujeres con diabetes tipo 2 tratadas con glitazonas.

La diabetes tipo 1 tiene mayor reconocimiento como factor de riesgo de osteopenia/osteoporosis que la diabetes tipo 2. En la diabetes tipo 1 la DMO suele ser baja y se acompaña de un incremento de 9 a 12 veces del riesgo de fractura (en especial de cadera) con respecto a la población general (Meyer *et al*, 1993; Forsen *et al*, 1999; Nicodemus y Folsom, 2001; Janghorbani *et al*, 2007).

Una de las situaciones que suele llevar a considerar que los pacientes con diabetes tipo 2 no tienen compromiso óseo constituyen los diferentes resultados que se pueden encontrar en DMO. Numerosos trabajos refieren que la masa ósea está elevada (Barrett-Connor y Holbrook, 1992; van Daele *et al*, 1995; Schwartz *et al*, 2001), o normal sin diferencias c/controles (Hampson *et al*, 1998; Hirano *et al*, 1999), y en menor casuística que es baja (Tuominen *et al*, 1999). No obstante frente a esta instancia paradójica de DMO normal o alta en diabetes tipo 2, está constatado el aumento en el riesgo fracturario, especialmente en localizaciones como pies y rodillas (Schwartz *et al*, 2001; Luetters *et al*, 2004;), en cadera (Meyer *et al*, 1993; Forsen *et al*, 1999; Nicodemus y Folsom, 2001; Ottenbacher *et al*, 2002; Strotmeyer *et al*, 2005), y en antebrazo (Schwartz *et al*, 2001; Ivers *et al*, 2001). Avalan que pacientes con diabetes tipo 2 presentan mayor riesgo fracturario que la población general; a) *Study of Osteoporotic Fractures* (RR 1.7 para fracturas de cadera, húmero y pie) (SOF, 1992); b) Janghorbani y col. en Medline (836.941 participantes; incremento de riesgo de fractura de cadera en ambos sexos, RR 1.7, IC95% 1.3-2.2) (Janghorbani *et al*, 2006); c) el de Ontario, Canadá (los mayores de 66 años con diabetes presentan significativo incremento del riesgo de fractura de cadera) (Lipscombe *et al*, 2007), d) el de una rama del WHI referida a pacientes con diabetes tipo 2 (29% más de probabilidades de fractura que pacientes no diabéticas) (Bonds *et al*, 2006).

En diversos trabajos se demuestra que el riesgo fracturario está aumentado en pacientes bajo tratamiento con insulina, pero en realidad ello está relacionado con el grado de severidad de la enfermedad y con posibles efectos secundarios a hipoglucemias graves y caídas (Kelsey *et al*, 1992; Schwartz *et al*, 2002).

Recientes evidencias proporcionan datos que asocian las tiazolidindionas (TZDs o glitazonas), agonistas PPAR que además de sensibilizar los tejidos a la insulina incrementan la incidencia de fracturas. En mujeres, en los miembros superiores e inferiores (pies, manos, brazos); en hombres, fundamentalmente en vértebras (Bodmer *et al*, 2009; Meier *et al*, 2009).

Las evidencias actuales permiten considerar que la relación entre diabetes tipo 2 y fracturas óseas por fragilidad constituye una realidad sanitaria. La valoración del riesgo fracturario debe efectuarse siempre en pacientes con diabetes, aun en casos de diabetes tipo 2, y de modo particular para decidir iniciar tratamiento o no con

tiazolidindionas; si ha sido comenzado, para monitorear su impacto óseo (Salica, 2007).

#### **6.16- Entidades asociadas a baja masa ósea**

El antecedente de la presencia de ciertas entidades nosológicas que se enumeran en la Tabla 2, o de la ingesta de alguno de los medicamentos que se detallan en la Tabla 3, representan riesgo de padecer osteoporosis.

Frente a estas situaciones, se recomienda en la medida de las posibilidades y según los casos: corregir la enfermedad de base, reemplazar o disminuir la dosis del medicamento que produce el impacto negativo óseo y considerar el tratamiento preventivo para reducir el riesgo de fracturas óseas.

---

#### **Tabla 2. ENTIDADES ASOCIADAS A BAJA MASA ÓSEA**

Trastornos de la conducta alimentaria  
Osteomalacia  
Hiperparatiroidismo  
Hipertiroidismo  
Hipogonadismo  
Síndrome de Cushing  
Hiperprolactinemia con trastornos del ciclo menstrual  
Insuficiencia renal crónica  
Litiasis renal, hipercalciuria  
Enfermedades hepáticas crónicas  
(cirrosis biliar primaria, hepatitis crónicas)  
Síndrome de malabsorción  
Enfermedad celíaca  
Gastrectomía; cirugía bariátrica  
Artropatías inflamatorias crónicas.  
Diabetes tipo 1  
Osteogénesis imperfecta  
Tabaquismo  
Alcoholismo  
Inmovilización prolongada (más de 3 meses)  
Enfermedades hematológicas crónicas  
Mieloma múltiple  
Neoplasias hematológicas  
Cáncer de mama  
Cáncer de próstata  
Neoplasias en general  
SIDA

---

---



---

**Tabla 3. FÁRMACOS QUE SE ASOCIAN CON DISMINUCIÓN DE LA DENSIDAD ÓSEA Y/O MAYOR FRAGILIDAD ÓSEA**

Corticoides > 2.5 mg prednisona/día  
Hormona tiroidea a dosis supresivas de la TSH  
Análogos de la GnRH  
Antiandrógenos  
Inhibidores de la aromataasa  
Anticonvulsivantes  
Anticoagulantes  
Furosemida  
Tiazolidindionas  
Litio  
Inhibidores de la bomba de protones: ranitidina, omeprazol y otros  
Antiácidos conteniendo aluminio  
Colestiramina  
Antiretrovirales

---

## 7. FACTORES DE RIESGO PARA FRACTURAS

Hay acuerdo sobre la utilidad que tiene la medición de la DMO para evaluar el riesgo de fractura (especialmente en los pacientes no tratados), predicción que mejora aún más si se tienen en cuenta factores de riesgo como edad avanzada (mayor de 60 a 65 años), antecedentes de fracturas por fragilidad ósea (a partir de los 50 años), herencia (antecedente de fractura por fragilidad en un familiar de primer grado, especialmente maternos con fractura de cadera), tabaquismo, bajo peso (índice de masa corporal [IMC] < 20 kg/m<sup>2</sup>), ingesta de corticoides, caídas. Con respecto a la edad, a partir de los 65 años cada 5 años se produce un aumento del riesgo de fractura del 20-40% (Bagger *et al*, 2006; Siris *et al*, 2006).

La Fundación Chilena de Osteoporosis (FUNDOP), en estudios epidemiológicos con 10.350 individuos evaluados, reporta que el antecedente de fractura previa fue 1.7 veces más frecuente entre los que tenían DMO en valores de osteopenia *vs.* los normales (IC95% 1.6-1.95) y 3.2 veces más frecuente (IC95% 2.65-3.88) entre los que tuvieron DMO en valores de osteoporosis *vs.* los normales (Arriagada, 2009).

España y Argentina figuran entre los países iberoamericanos que actualmente cuentan con la posibilidad de utilizar algoritmos en los que se tienen en cuenta los principales factores para evaluar el riesgo fracturario a 10 años. En breve se incorporará México entre otros países latinoamericanos. Esta metodología desarrollada por Kanis y col. expertos de la OMS, ha sido patentada con la denominación de FRAX<sup>TM</sup> y puede ser abordada en un sitio gratuito de Internet ([www.shef.ac.uk/frax](http://www.shef.ac.uk/frax)) (Kanis, 2008).

### 7.1- FRAX<sup>TM</sup>

El FRAX es una herramienta de *evaluación de Riesgo de Fracturas* que combina factores de riesgo clínicos con o sin DMO y que tiene utilidad en:

- A) **Sector de salud:** primer nivel de atención para detectar grupos de alto riesgo y optimizar los recursos de diagnóstico y tratamiento oportuno disponibles,
- B) **Práctica clínica:** como instrumento de ayuda en la toma de decisiones en el tratamiento.

El FRAX, que no es una herramienta de diagnóstico, calcula la probabilidad a 10 años para cualquiera de las 4 fracturas osteoporóticas (*Major Osteoporotic Fractures*). Éstas incluyen las siguientes localizaciones fracturarias: cadera; vertebral clínica; muñeca; húmero proximal.

En el FRAX se reconocen ciertos factores de riesgo y otros no (ver Tabla 4). Emplea factores de riesgo calculados globalmente pero también emplea tasas de fracturas y mortalidad país-específicas. Para los países que no disponen aún de datos de Frax país específico, las recomendaciones son las de usar el FRAX con los datos epidemiológicos del país que más se les asemeje.

En la gran mayoría de países latinoamericanos se considera que son necesarios mayores datos epidemiológicos representativos para poder utilizar el FRAX (Pinheiro *et al*, 2009; Claus-Hermberg *et al*, 2009). Además, en cada país serán necesarios más datos para la validación del calculador FRAX en su correspondiente población, así como el disponer información propia generada por estudios de fármaco-economía para conocer el umbral de intervención.

La mayoría de los países incorporados al FRAX han proporcionado sólo datos de fracturas de cadera; en el FRAX-USA se emplearon los datos de incidencia de los 4 tipos principales de fracturas del condado de Olmstead, MN (Melton *et al*, 1999).

El FRAX es un trabajo en proceso, que desde febrero 2008 utiliza la versión beta colocada en Internet; desde febrero de 2009 cambia la forma de ingresar la DMO: se ingresa DMO y marca de densitómetro. Se hicieron correcciones al algoritmo para las cuatro fracturas con doble conteo de fractura de cadera, desde octubre de 2008 (Watts, 2009). Recientes comprobaciones usando el FRAX han comprobado una razonable concordancia entre las tasas esperadas y observadas de fracturas; p. ej., la evaluación de las cohortes de Framingham (Samelson *et al*, 2009).

Cabe tener en cuenta que la *National Osteoporosis Foundation* recomendó actualizar la incidencia de fracturas y de mortalidad en EE. UU. para poder emplear el FRAX, ya que la tasa de fractura de cadera ha disminuido en ese país desde 1989-1991, y que se esperan cambios a la baja en la estimación de fracturas empleando el FRAX-US (Melton *et al*, 2009).

Entre los límites que se le señalan (Watts *et al*, 2009) se encuentra que algunos factores de riesgo para fracturas no están incluidos en el modelo, como por ejemplo: deficiencia de vitamina D, caídas, actividad física, marcadores de remodelado, tratamientos previos para osteoporosis, fármacos como los anticonvulsivantes, inhibidores de la aromataasa, privación de andrógenos, entre otros. La calculadora del FRAX al contestar "Sí" a Osteoporosis Secundaria no cambia el riesgo de fracturas, cuando se ingresa el valor de DMO. El modelo de cálculo del FRAX no permite combinaciones de factores de riesgo secundarios; p. ej. un paciente con hipertiroidismo y diabetes mellitus tipo 1 tiene el mismo riesgo que si tiene sólo una de estas enfermedades. Tampoco considera una DMO baja en columna lumbar (sólo acepta el cuello femoral). Respecto a las fracturas vertebrales, no considera ni el número ni la severidad de las mismas, así como tampoco el alto riesgo que representa el antecedente de fracturas vertebrales previas.

El FRAX, no considera la dosis ni la duración de la exposición con corticoides, tabaco y alcohol. Respecto al peso de la persona, la constitución delgada, un factor de riesgo establecido y reconocido para fracturas, no contribuye al riesgo si se conoce la DMO. Los valores de *T-score* generados por el calculador FRAX pueden diferir de los calculados por otros densitómetros en 20% promedio, lo cual puede hacer variar también de modo amplio el riesgo absoluto estimado de fracturas (Claus-Hernberg *et al*, 2009).

---

**Tabla 4. FACTORES DE RIESGO CONSIDERADOS EN EL FRAX**

- País de residencia (a septiembre 2009)  
Argentina, Austria, Bélgica, China, Finlandia, Francia, Alemania, Hong Kong, Italia, Japón, Líbano, Nueva Zelandia, Suecia, Suiza, España, Turquía, Estados Unidos, Reino Unido
  - Raza: (sólo en el modelo de EE. UU.: blanca, hispana, afroamericana, asiática)
  - Edad: acepta edades entre 40 y 90 años.
  - Sexo: hombre - mujer
  - Peso (kg) y Talla (cm): empleados para calcular el IMC
  - Fractura previa: en la vida adulta de forma espontánea, o traumática que en un individuo sano no se hubiera producido
  - Antecedente familiar: padres con fractura de cadera
  - Corticoides: 5 mg prednisona/día durante 3 meses en el pasado o actual
  - Artritis reumatoide (diagnóstico confirmado)
  - Tabaquismo (actual)
  - Consumo de alcohol: 3 medidas al día
  - Osteoporosis Secundaria
    - Diabetes mellitus tipo 1
    - Osteogénesis imperfecta en adultos
    - Hiperparatiroidismo de larga evolución no tratado
    - Hipogonadismo o menopausia prematura (< 45 años )
    - Desnutrición crónica o malabsorción intestinal
    - Enfermedad hepática crónica
  - DMO: en *T-score* o en  $\text{g/cm}^2$  del cuello femoral
- 

Se recomienda no usar el FRAX en pacientes que ya reciben tratamiento.

Puede resultar de interés recalcar que la NOF recomienda emplear FRAX para calcular el riesgo de fractura sólo en pacientes con osteopenia en columna, cuello femoral o cadera total.

Las nuevas guías provenientes del *National Osteoporosis Guideline Group* en enero de 2009 indicaron que “el FRAX debe ser calculado usando los algoritmos disponibles en la página web ([www.shef.ac.uk/frax](http://www.shef.ac.uk/frax)) y debe instaurarse tratamiento si los pacientes están por arriba del umbral de intervención; debe de medirse la DMO por DXA si el valor está entre el umbral de evaluación superior e inferior.”

El sistema FRAX constituye una herramienta útil para la detección de personas con alto riesgo de fracturas. Podrá además, ayudar a decidir a quién tratar cuando se anexen al sistema, los valores de Riesgo Absoluto de fracturas en la población.

Esta evaluación del riesgo de fractura, que cambia cualitativa y cuantitativamente la población pasible de intervención, puede ser utilizada en el 1er. nivel de atención por

médicos generales y en el consultorio por especialistas, con o sin DMO como método de escrutinio, incluso para establecer tratamiento o simplemente como un recurso de referencia.

## 8. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La historia clínica constituye un importante instrumento para diagnóstico y estudio de la osteoporosis en un paciente determinado.

Entre los métodos complementarios para diagnóstico en osteoporosis se encuentran: la densitometría ósea, las radiografías y el laboratorio.

### 8.1.-Densitometría Mineral Ósea

La densitometría axial es considerada el método por excelencia para aportar datos sobre la densidad ósea del paciente. Las áreas óseas recomendadas son la columna lumbar ánteroposterior y el fémur proximal. En casos de escoliosis, osteoartritis severas, piezas metálicas, múltiples aplastamientos vertebrales, o cualquier otro artefacto que invalide la medición, se recomienda la evaluación de ambas caderas.

#### 8.1.1- Técnicas de Medición de la Densidad Mineral Ósea

Hasta el presente no es posible evaluar clínicamente de modo directo la resistencia ósea. Indirectamente, lo pueden hacer las mediciones de la DMO, en un 70% de lo que sería la resistencia ósea (Eriksson *et al*, 1989).

Los equipos usados para determinar DMO pueden clasificarse según la técnica usada o la región anatómica del esqueleto evaluada (Bonnick, 2004).

Los aparatos de medición de densitometría ósea más usados y aceptados en el mundo entero, son los denominados DXA (*dual energy x-ray absorptiometry*) por su mejor exactitud, precisión, reproducibilidad y por las bajas dosis de radiación utilizada. Los datos aportados se expresan en cantidad de mineral óseo en  $\text{g/cm}^2$ . Además constituye el método densitométrico más frecuentemente usado para el diagnóstico de osteoporosis.

Las mediciones densitométricas obtenidas utilizando equipos de diferentes marcas o de la misma marca pero de distintos modelos son habitualmente no coincidentes, por ello para el monitoreo o seguimiento de un paciente determinado, es recomendable efectuar las mediciones, con el mismo equipo o al menos de la misma marca y modelo.

La tomografía axial computada –TAC– o QCT (*quantitative computerized tomography*) permite evaluar la densidad mineral ósea en unidades de volumen ( $\text{g/cm}^3$ ). Utiliza un haz de rayos monoenergético, que es influenciado por la cantidad de grasa existente en la médula ósea, la cual se incrementa con la edad del paciente. Precisa determinar una región de interés (ROI) en el interior del hueso a medir y compara la densidad radiológica con la de fantomas estándares, que son escaneados simultáneamente con el paciente en el momento del estudio. Uno de los inconvenientes de la QCT es la mayor irradiación a que expone al paciente en relación a DXA. Presenta la ventaja de poder examinar mejor aquellos casos en los que hay importante calcificación de aorta abdominal. Está aceptada para medir columna lumbar exclusivamente, no obstante la existencia de técnicas que evalúan otras áreas.

El ultrasonido (*QUS, quantitative ultrasound*) permite estudiar también la calidad ósea. Podría evaluar la mineralización del hueso y/o la microarquitectura y/o las

propiedades biomecánicas del tejido óseo. Puede determinar la velocidad de transmisión del ultrasonido (*SOS, speed of sound*), la atenuación de la banda de energía (*BA, broadband attenuation*), y el índice obtenido por la combinación de los dos parámetros (*Stiffness, rigidez*).

Los equipos de DMO, según sus características, están preparados para medir el esqueleto axial o central y el esqueleto periférico. En el primer caso evalúan columna vertebral y fémur proximal y en el segundo, radio, metacarpianos, falanges, cóndilos femorales, diáfisis tibial, calcáneo.

La columna y fémur proximal, pueden ser determinados por los equipos DXA central o QCT axial. El esqueleto periférico puede ser medido por cualquiera de los siguientes equipos: DXA periférica, QCT periférica (pQCT), QUS de tibia o de calcáneo.

Entre las ventajas que suman los equipos periféricos, se encuentran: aparatos más baratos (comparativamente con los de medición central), fácil traslado de un lugar a otro, baja radiación o ausencia de la misma en el caso de los QUS.

Las mediciones de DMO periférica brindan utilidad para evaluar el riesgo de fractura y despistaje de pacientes para decidir uso de DMO axial o no. Si el resultado arrojado por un estudio periférico es bajo, debe confirmarse con una DMO axial.

Entre los límites de los aparatos de medición periférica se encuentra la diferencia de criterios para diagnóstico de osteoporosis. La falta de utilidad de la densitometría periférica para monitorizar respuesta al tratamiento, se basa en que el hueso que evalúa responde escasamente, lo cual puede superponerse con el error de precisión de estos equipos (Bonnick, 2004).

Es recomendable que el estudio de DMO sea realizado e informado por técnico y médico certificados por la ISCD, o que hayan realizado y aprobado cursos de perfeccionamiento con las sociedades científicas de la especialidad.

### **8.1.2- Indicaciones de Densitometría Ósea**

SIBOMM y este consenso recomiendan y adhieren en general a las recomendaciones dadas por las Posiciones Oficiales 2007 y las Posiciones Oficiales Pediátricas de la *International Society for Clinical Densitometry (The Official Positions of ISCD, 2007)*. posiciones que fueron a su vez refrendadas por las siguientes sociedades: *The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)*, *The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)*, *The Endocrine Society*, *The North American Menopause Society (NAMS)* (respaldan la sección referente a la mujer postmenopáusicas) y la *National Osteoporosis Foundation (NOF)*. Ver Tabla 5.

Se ha demostrado la presencia de sujetos sin factores de riesgo detectables, con valores densitométricos que en el 50% y 30% de los casos correspondían a osteopenia u osteoporosis respectivamente (Miller *et al*, 1999; Melton, 2000; Cummings *et al*, 2002; Kanis *et al*, 2005).

La realización de DMO en mujeres mayores de 65 y en hombres de 70 años o más, está recomendada casi universalmente por las diferentes Sociedades y Guías.

Se recomienda que la evaluación de referencia para el seguimiento de la osteoporosis es la DXA del esqueleto central. La repetición del estudio se establecerá según la situación del paciente y teniendo en cuenta que el cambio esperado iguale o exceda al cambio mínimo significativo que el aparato pueda detectar. En pacientes sin necesidad de tratamiento en períodos de más de 2 años; en el primer control en pacientes sometidos a tratamiento para osteoporosis al año o dos años; en controles posteriores pueden ser con intervalos de 2 años. En situaciones especiales (corticoides, trasplante, fractura de cadera), puede repetirse a los seis a doce meses.

Los sectores del esqueleto periférico no son recomendados para el monitoreo evolutivo ni para el diagnóstico (Binkley *et al*, 2006).

---

**Tabla 5: INDICACIONES PARA MEDIR LA DMO**

- Mujeres con de 65 años o más
  - Mujeres postmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo
  - Mujeres que durante la transición menopáusica presentan factores de riesgo como bajo peso corporal, fractura previa (por fragilidad ósea) o uso de medicación de alto riesgo
  - Hombres con 70 años o más
  - Hombres menores de 70 años con factores de riesgo para fracturas
  - Adultos con fracturas por fragilidad ósea
  - Adultos con enfermedades o condiciones asociadas a baja masa ósea o pérdidas de masa ósea
  - Adultos con medicación que puede asociarse con baja masa ósea o producir pérdida de masa ósea
  - Cualquier persona en quien se esté considerando indicar tratamiento farmacológico
  - Cualquier persona en tratamiento, para monitorear el efecto del mismo
  - Cualquier persona que no esté recibiendo tratamiento y en la que la evidencia de pérdida ósea pueda conducir al tratamiento
  - Las mujeres que interrumpen el uso de estrógenos deberían realizar una DMO de acuerdo con las indicaciones listadas arriba.
- 

La QCT monoenergética de columna lumbar tiene un coeficiente de variación alto y es un método muy dependiente del operador; por lo tanto, no es ideal para el monitoreo del tratamiento.

En el monitoreo terapéutico cabe señalar que hay drogas que pueden disminuir el riesgo de fractura sin incrementos significativos de la DMO, como es el caso del raloxifeno.

**8.2.-Radiografías**

La radiografía es de utilidad frente a la sospecha de osteoporosis, e imperativa ante la posibilidad de fractura en cualquier localización. La detección de osteopenia por radiografía es insegura, porque está influenciada por varios factores, tales como exposición radiográfica, calidad del film, *quantum* de tejidos blandos, etc. Se calcula que es necesaria una pérdida mayor a 10-40% de hueso (según la sensibilidad del aparato usado), para que pueda ser detectada en la radiografía lateral de columna.

Las radiografías de columna dorsal y lumbar, en posiciones ánteroposterior y perfil, son recomendables por su utilidad para diagnosticar aplastamientos vertebrales, espondilosis, ateromatosis aórtica u otras patologías.

### 8.3- Laboratorio

El laboratorio básico general y el específico relacionado al metabolismo fosfocálcico serán solicitados según los antecedentes y necesidad del paciente en estudio. Constituye una importante ayuda para diagnóstico diferencial entre diversas enfermedades sistémicas que pueden afectar al hueso.

#### 8.3.1- Laboratorio de metabolismo mineral

Comprende las siguientes determinaciones: calcemia, fosfatemia, creatininemia, reabsorción tubular de fósforo, magnesemia, calciuria, magnesuria. Los dosajes de PTH y 25-hidroxivitamina D serán solicitados según la situación particular del paciente.

Respecto a los resultados de creatininemia, se recomienda efectuar el cálculo del filtrado glomerular según fórmula:  $[(140 - \text{edad}) \times \text{peso}] \div (72 \times \text{creatininemia})$ , corregida  $\times 0.85$  para la mujer, descrita por Cockcroft y Gault (1976). Permite conocer de este modo y con gran exactitud la función renal, hecho fundamental para el manejo clínico y terapéutico del paciente con osteoporosis o no.

#### 8.3.2- Laboratorio de remodelamiento óseo

Estos marcadores no son útiles para el diagnóstico, pero sí para orientar sobre cuál es la dinámica del recambio óseo en un paciente dado, y con ello ayudar a identificar los pacientes con un mayor riesgo de fractura.

Son útiles también para valorar tempranamente la respuesta al tratamiento. En este caso se debería contar con mediciones basales, y posteriormente a los 3-6 meses de iniciada la terapéutica.

No se recomienda su determinación sistemática en la evaluación de todo paciente con osteoporosis.

Entre los marcadores del remodelaje óseo, se destacan los de formación y los de resorción ósea. Entre los marcadores de formación ósea han demostrado utilidad: fosfatasa alcalina total y su isoenzima ósea, osteocalcina; propéptido amino-terminal del colágeno tipo 1 (P1NP). Como marcadores de resorción ósea se destacan la desoxipiridinolina urinaria y los telopéptidos del colágeno tipo 1: el C-terminal (CTX) o el N-terminal (NTX), séricos o urinarios. Cuando se utilizan los marcadores es recomendado usar sólo uno de los de formación y uno de los de resorción.

En la Tabla 6 se esquematizan los estudios bioquímicos.

En los tratamientos antirresortivos, un 70% de reducción de los marcadores de resorción se correlaciona a 40% de reducción de riesgo de fractura, mientras que una disminución de los marcadores de formación, se correlaciona a 44% de reducción del riesgo de fractura (Hochberg *et al*, 2002).

---

---

**Tabla 6. ESTUDIOS DE LABORATORIO PARA OSTEOPOROSIS**
**Laboratorio general**

Hemograma  
 Eritrosedimentación  
 Uremia  
 Glucemia  
 Proteinograma electroforético  
 Hepatograma  
 Orina completa

**Laboratorio específico**

Tirotrofina  
 Cortisol sérico y/o urinario  
 Testosterona (total y/o biodisponible) en hombres

**Laboratorio del metabolismo mineral**

Calcemia  
 Fosfatemia  
 Creatininemia  
 Magnesemia  
 Reabsorción tubular de fósforo  
 Calciuria  
 Creatininuria  
 Magnesuria  
 PTH  
 25-hidroxivitamina D

**Laboratorio del remodelamiento óseo**Formación ósea:

Fosfatasa alcalina o su isoenzima ósea  
 Osteocalcina  
 P1NP

Resorción ósea:

Desoxipiridinolina  
 Telopéptidos del colágeno: NTX, CTX

---

**9. PREVENCIÓN DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS**

Ha demostrado su eficacia en prevención de osteoporosis y de fracturas, la adopción de medidas generales que incluyen hábitos sanos de dieta y estilo de vida, entre los cuales figuran: lácteos y otros nutrientes; actividad física; exposición al sol; cesación del tabaquismo; prevención de caídas y el uso de protectores de caderas.

**9.1- Lácteos**

Está establecido el beneficio de la dieta con un contenido adecuado de calcio. Los lácteos son considerados como las más importantes fuentes nutricionales de calcio.

Desde los 50 años, la dieta debería aportar unos 1.200 mg de calcio/día. Esto se aporta sobre todo con productos lácteos, y es preferible que se elijan los que están fortificados con calcio, ya que contienen entre 40 y 100% más de calcio que los productos no



fortificados. En caso de intolerancia a los lácteos se pueden utilizar las leches deslactosadas, o suplementos de sales de calcio.

### 9.2- Otros nutrientes

Es importante asegurar un buen aporte proteico (1 g de proteínas/kg.día) y de otros nutrientes (vitaminas y minerales). Es recomendable consumir adecuada cantidad de alimentos ricos en proteínas, como las de carne roja magra, pollo, pescado y huevos, y efectuar entrenamiento de resistencia con pesas (Smith *et al*, 2008).

### 9.3- Actividad física

El ejercicio físico, particularmente el que determina resistencia, provee un estímulo de carga importante para mantener y mejorar la salud músculo-esquelética. Ha demostrado reducir el riesgo de osteoporosis y el 25% de las caídas (Layne y Nelson, 1999; Sinaki *et al*, 2005).

Los ejercicios de alto impacto, estimulan el contenido mineral en el esqueleto. Los de bajo impacto, como caminar, son beneficiosos a pesar de que sus efectos en DMO sean mínimos. Cualquier actividad física es válida; el combatir el sedentarismo constituye un aporte de prevención importante.

La caminata, forma de gimnasia aeróbica de gran aplicabilidad, trae beneficios especialmente en las personas mayores. Mejoran los resultados cuando se cubren distancias mayores de 20 cuadras por día (Berard *et al*, 1997).

Hasta antes de los 20 años de edad, los ejercicios activos con carga y contra resistencia, pueden incrementar la densidad mineral axial del 1 al 3% por año (Sinaki y Mikkelsen, 1984; Sinaki *et al*, 1986). Los ejercicios que fortalecen músculos laterales de la columna o de miembros inferiores, reducen el riesgo de caídas y fracturas (Sinaki *et al*, 1993; Mosekilde, 1995). No obstante, los ejercicios de flexión de columna han demostrado un incremento en el riesgo fracturas vertebrales (NIH Consensus Development Panel, 2001; Sinaki *et al*, 2002; Sinaki *et al*, 2005).

Según el paciente los principales componentes recomendados en un programa de ejercicio para la salud ósea son: ejercicio de impacto como trote (si no hay riesgo de fracturas por fragilidad ósea), caminata rápida y enérgica, subir escaleras, ejercicio de fortalecimiento con pesas y estímulo de coordinación y equilibrio como la práctica de tango, salsa, y otras danzas (Hackney *et al*, 2007).

### 9.4- Exposición al sol

La vitamina D, que es necesaria no sólo para la salud ósea, se encuentra presente en pocos alimentos. Su principal fuente proviene de la piel por exposición a los rayos ultravioletas. En época de primavera/verano pueden ser necesarias exposiciones de 15 a 20 minutos, y en otoño e invierno mayor tiempo. No obstante se debe tener precaución en aquellas personas con patologías cutáneas, u otras donde la exposición solar, aun por cortos períodos de tiempo, podría representar algún riesgo. Se debe advertir sobre los horarios más riesgosos para la exposición solar, en especial en épocas de mayor heliofanía, como ocurre en el verano.

En adolescentes y adultos jóvenes se recomienda que la exposición sea de manos, cara, brazos o piernas a una cantidad de luz solar que lleve a un estado “suberitemal”, lo que equivale al 25% de la cantidad que causaría un leve tono rosado en la piel, debiendo repetirse 2-3 veces por semana (Holick, 2007). En numerosos casos es necesaria la suplementación con vitamina D, en especial en las personas mayores de 60 años, o en aquéllas que se exponen poco al sol.

El nivel sérico óptimo de 25-hidroxivitamina D es mayor de 30 ng/ml (Holick, 2007).

### 9.5- Cesación del tabaquismo

Evitar el tabaco es importante, por su reconocida agresión sobre el hueso. Aunque con resultado incierto, puede considerarse por cierto tiempo el uso de antioxidantes para contrarrestar una de las acciones fisiopatogénicas del tabaco sobre el hueso.

Después de algunos años de haber suspendido el tabaco, los riesgos se reducen.

### 9.6- Prevención de caídas

La prevención en el riesgo de caídas debe constituir un objetivo a alcanzar en todo tratamiento de prevención de las fracturas por osteoporosis. La tendencia a caer se intensifica con el paso de los años.

Las fracturas no vertebrales suelen asociarse a caídas por causas prevenibles, entre las que figuran: A) medicaciones: sedantes, hipotensores, hipoglucemiantes; B) trastornos de la visión; C) obstáculos en el camino o en la casa: irregularidades en el piso, alfombras, cables sueltos, falta de agarraderas en los baños y de pasamanos en las escaleras, mala iluminación, etc.; D) animales domésticos (Sánchez, 1997; Gass y Dawson-Hughes, 2006).

La realización de ejercicios de recreación y coordinación mejora el equilibrio y fuerza muscular de los miembros. La breve repetición de una serie de simples ejercicios 3 veces por semana ayuda a prevenir caídas y fracturas (Kita *et al*, 2007).

### 9.7- Protectores de caderas

Los protectores de cadera para reducir riesgo fractura en caderas, están constituidos por dispositivos que se colocan externamente sobre la zona de la cadera adheridos o insertados en la ropa interior; en caso de caídas absorben el impacto y reducen el riesgo de fracturas de fémur proximal. Están compuestos por almohadillas revestidas en material plástico que van colocadas en bolsillos de una ropa interior especialmente diseñada para ello. Deben ser utilizados todo el día especialmente por aquellos gerontes con alto riesgo de caídas y fracturas de cadera. Estos protectores han demostrado efectividad en reducir el riesgo fracturario (Kannus *et al*, 2000. Robinovitch *et al*, 2009).

## 10. TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

En el diagnóstico de “osteoporosis secundaria”, el tratamiento de la enfermedad o condición causal es imprescindible.

El tratamiento de la osteoporosis debe estar destinado en primer lugar a reducir la incidencia de fracturas. Para ese objetivo es importante tener en cuenta que los factores de riesgo fuertemente relacionados con incidencia de fracturas son: a) edad del paciente; b) antecedentes personales de fractura (vertebral o no vertebral); c) resultados de DMO baja, y d) antecedente de fractura de cadera en familiar de primer grado.

Respecto a los resultados de la DMO, no existe evidencia de un valor absoluto de Z-score o T-score de DMO que indique la necesidad de tratamiento en cada situación individual; los datos que guían decisiones de intervención farmacológica provienen de estudios poblacionales. La información brindada por la DMO debe ser tenida en cuenta en conjunto con lo relacionado a los otros factores de riesgo así como a la efectividad, seguridad, riesgos, efectos adversos y costos del tratamiento contemplado (Bocanera y Puche, 2006).

Para decidir el inicio de un tratamiento determinado para osteoporosis se deben establecer los riesgos y beneficios para el paciente; los grandes trabajos clínicos sirven para considerar hechos o situaciones generales, pero no constituyen, de por sí, motivo de indicación (Bukhari, 2009).

Los pacientes a los cuales se les debe recomendar el inicio de tratamiento para osteoporosis se encuentran comprendidos en alguna de las siguientes características:

- Mujeres postmenopáusicas con al menos una fractura por fragilidad
- Mujeres postmenopáusicas sin fractura previa, pero con uno o más factores de riesgo (además de la menopausia), con un *T-score* de DMO menor o igual a -2.0 por DXA de una región esquelética axial (columna o cadera)
- Mujeres posmenopáusicas sin fractura previa ni factores de riesgo detectables, excepto que presenten un *T-score* de DMO menor o igual a -2.5 por DXA de al menos una región esquelética axial
- Mujeres premenopáusicas con osteoporosis
- Varones con osteoporosis
- Pacientes que reciben terapia corticoide crónica.
- Pacientes con tratamientos con dosis > 5 mg diarios de prednisona (o equivalente) durante más de 3 meses con *T-score* de DMO menor o igual -1.0
- En individuos mayores de 80 años, con *Z-score* de DMO menor a -1.5
- Pacientes con cáncer de mama que reciben terapia con drogas inductoras de pérdida de masa ósea
- Pacientes con cáncer de próstata que reciben terapia con drogas inductoras de pérdida de masa ósea

La decisión de inicio y tipo de tratamiento, debe estar basada en la necesidad de reducción del riesgo de fractura, teniéndose en cuenta en caso específico: edad, sexo, función renal, alergias a drogas, comorbilidades, tratamientos anteriores, contraindicaciones, costos, etc. Además, se recomienda tener en cuenta la baja adherencia que la terapia contra la osteoporosis ha demostrado, a fin de tomar los recaudos necesarios. Al respecto, la adherencia al tratamiento ha demostrado ser mejor, en algunas evaluaciones, para aquellas drogas cuya administración es semanal o mensual, *versus* la diaria.

Según las acciones generales del fármaco usado en el tratamiento contra la osteoporosis, éstos se clasifican en: a) antirresortivos o anticatabólicos (bifosfonatos, estrógenos, tibolona, SERM, calcitonina); b) osteoformadores o anabólicos (PTH, Fluor); c) de mecanismo complejo (estroncio) (Lewiecki *et al*, 2009).

### 10.1- Bifosfonatos

Entre los bifosfonatos orales más usados en los países de iberoamérica se encuentran especialmente: alendronato, risedronato e ibandronato, que constituyen la primera opción de tratamiento en mujeres posmenopáusicas con densitometría ósea en valores de osteoporosis, y de un modo especial si presentan fracturas previas (Black y Cliff, 2006). Alendronato y risedronato han demostrado utilidad en el tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides y en la osteoporosis masculina (Black y Cliff, 2006).

No están recomendados tratamientos con bifosfonatos en mujeres fértiles con osteoporosis sin causas secundarias demostradas; no obstante, puede ser considerada su utilización según los casos. No se han demostrado alteraciones en aquéllas que

recibieron bifosfonatos por largos períodos de tiempo y portaron embarazos durante o a posteriori de los mencionados tratamientos.

Estas drogas deben administrarse en pacientes cuya función renal presente una filtración glomerular mayor a 30 ml/min.

En numerosos países latinoamericanos existen copias de bifosfonatos, producidas por laboratorios nacionales y que no han demostrado ante ninguna entidad regulatoria su condición de ser verdaderos genéricos. En la República Argentina sólo uno (Marvil, alendronato de Laboratorio Gador S.A.) mantiene la condición de genérico, ya que posee farmacocinética y biodisponibilidad iguales al alendronato original Fosamax del Laboratorio MSD (Roldán *et al*, 2005). Por los costos menores en algunos países, se expenden más las copias locales que las moléculas originales.

#### **10.1.1- Alendronato**

El alendronato administrado en dosis de 10 mg diarios ó 70 mg semanales, durante 3 años, reduce la incidencia de fracturas vertebrales, de cadera y de muñeca en alrededor del 50% en pacientes con una fractura vertebral previa. También puede reducir en 48% la incidencia de fracturas vertebrales en 4 años en pacientes sin fracturas vertebrales previas (Lieberman *et al*, 1995; Black *et al*, 1996; Cummings *et al*, 1998; Black *et al*, 2000). Constituye uno de los tratamientos recomendados en la osteoporosis masculina (Orwoll *et al*, 2000) así como en la osteoporosis corticoidea (Saag *et al*, 2007).

#### **10.1.2.-Risedronato**

El risedronato, en dosis de 5 mg diarios ó 35 mg semanales, administrado por 3 años, redujo en un 49% la incidencia de fracturas vertebrales y en un 33% la de fracturas no vertebrales, en pacientes con una fractura vertebral previa (Reginster *et al*, 2000). Redujo significativamente fractura de cadera en ancianas con osteoporosis confirmada, pero no lo hizo en aquellas ancianas que no fueron seleccionadas en base a baja densidad mineral ósea (McClung *et al*, 2001).

El risedronato ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la osteoporosis masculina. Con incremento en DMO y reducción del riesgo de fracturas, constituyéndose en otro de los tratamientos de elección en este tipo de osteoporosis (Ringe *et al*, 2006), así como en la osteoporosis corticoidea (Cohen *et al*, 1999).

Similares efectos sobre la DMO y la reducción de riesgo de fracturas se apreciaron en recientes estudios clínicos con risedronato en dosis de 75 mg/día en toma mensual de dos días consecutivos, o de 150 mg en una sola toma mensual, durante dos años (Delmas *et al*, 2008, McClung *et al*, 2009).

#### **10.1.3- Ibandronato**

El efecto antifractura del ibandronato oral ha sido demostrado en trabajos que estudiaron mujeres con osteoporosis posmenopáusica.

Los estudios de preferencia mostraron que la administración mensual de ibandronato era preferible a la administración semanal de éste o de otros bifosfonatos.

En un reciente estudio sin intervención realizado en Alemania en casi 13.000 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, se pudo demostrar una tasa de cumplimiento del 90% al año, con 77% de pacientes satisfechas con la modalidad de tratamiento a los 6 meses. La tolerabilidad fue buena o muy buena en 95% de las mujeres tratadas (Börst *et al*, 2009).

El ibandronato puede realizarse en dosis de 2 mg cada 2 meses ó 3 mg trimestral, en inyección intravenosa (IV) sin diluir administrada en 15-30 segundos. En el estudio DIVA, 3 mg de ibandronato IV cada 3 meses mostró mayor respuesta sobre la DMO y

los marcadores del recambio (y posiblemente sobre la reducción del riesgo fracturario) que la dosis oral diaria de 2.5 mg (Delmas *et al*, 2006).

Como todos los bifosfonatos intravenosos, se recomienda en pacientes con intolerancia digestiva a los bifosfonatos orales, o que no puedan recibir otra medicación. Asimismo, con ellos se debe cuidar que la administración sea endovenosa y no endoarterial o paravenosa por su acción lesiva tisular, siendo recomendable que siempre la haga un profesional competente.

#### **10.1.4.-Pamidronato**

De especial uso por vía endovenosa, la dosis de pamidronato es de 30-60 mg cada 3 meses, y se administra diluido en 250 cm<sup>3</sup> de solución isotónica, que se gotea en 2-3 horas. La frecuencia de efectos colaterales serios del pamidronato trimestral es muy baja (Sarli *et al*, 2007). En algunos países como Portugal, es usado exclusivamente en pacientes oncológicos.

#### **10.1.5- Zoledronato**

El zoledronato o ácido zoledrónico, administrado por infusión endovenosa, ha demostrado que luego de 3 años disminuye 70% la incidencia de fracturas vertebrales, 41% la de fracturas de cadera y 25% la de fracturas no vertebrales (Black *et al*, 2007). Administrado a 90 días de tratada quirúrgicamente una fractura osteoporótica de cadera reduce un 35% la incidencia de nuevas fracturas clínicas, y además reduce en 28% la mortalidad por cualquier causa en estos pacientes (Lyles *et al*, 2007; Deeks y Perry, 2008).

Ha mostrado efectividad también en osteoporosis masculina (Piper y Gruntmanis, 2009) y en pediatría ha mostrado ser tan efectivo y seguro como el pamidronato endovenoso (Brown y Zacharin, 2009).

Recientes evaluaciones han demostrado que puede prevenir la pérdida ósea posterior al transplante de órganos (Crawford *et al*, 2006; Yao *et al*, 2008)

Además, ha sido aprobado por la FDA recientemente para la prevención de osteoporosis postmenopáusica en infusión IV de 5 mg/año en un período de dos años. Se recomienda que el tiempo de infusión del zoledronato no sea inferior a 15 minutos, administrado a una tasa de infusión constante, evitándose que la solución para infusión entre en contacto con soluciones que contengan calcio o cationes divalentes, y deberá ser administrado como solución endovenosa única a través de una vía de infusión separada con toma de aire. Si es refrigerado, dejar que la solución alcance temperatura ambiente antes de administrarla.

#### **10.1.6- Bifosfonatos y riesgo de osteonecrosis de maxilar**

El riesgo de desarrollar osteonecrosis de mandíbula (ONM) en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis tratadas con bifosfonatos orales o IV parece ser bajo. Algunas referencias sugieren esta posibilidad que varía de 1/10.000 a menos de 1/100.000 pacientes tratados por año (Khosla *et al*, 2007); otras referencias indican que sería más elevada su incidencia y que deberían efectuarse siempre exámenes de pesquisa correspondientes (Escobar López *et al*, 2007; Nathaniel *et al*, 2008; Mavrokokki *et al*, 2007).

Este cuadro parece ser raro en pacientes con osteoporosis postmenopáusica o del varón tratados con bifosfonatos orales. Se da más comúnmente en pacientes con mieloma múltiple o cáncer de mama, de próstata u otros metastásicos en el esqueleto, que reciben frecuentes infusiones intravenosas de potentes bifosfonatos nitrogenados. La

ONM en el 94% de los casos se presenta en pacientes con cáncer tratados con ácido zoledrónico o pamidronato (Woo *et al*, 2006).

La fisiopatogenia de la ONM es aún desconocida, pero puede estar asociada con excesiva supresión del recambio óseo, disminución de la angiogénesis, infección dental, traumas o traumas repetidos (Sosa Henríquez *et al*, 2009).

Los factores de riesgo para ONM incluyen cáncer, infusiones IV frecuentes de bifosfonatos nitrogenados y lesiones bucodentales traumáticas o infecciosas. Por ese motivo, antes de comenzar la terapia con bifosfonatos IV, los pacientes deberían ser evaluados por un odontólogo, recomendándose además que el tratamiento con bifosfonatos no se comience hasta después de haber resuelto el problema odontológico si lo hubiere.

En casos de ONM, se aconseja la suspensión de los bifosfonatos. Puede mejorar el cuadro (eventualmente conducir a la curación) y aliviar el dolor la utilización de antibioticoterapia sistémica y local. El tratamiento quirúrgico local de la ONM debería ser evitado.

#### **10.1.7- Bifosfonatos y riesgo de fibrilación auricular**

Recientes publicaciones señalan que algunas pacientes postmenopáusicas bajo tratamiento oral o IV con bifosfonatos para osteoporosis podrían tener mayor riesgo de fibrilación auricular.

En el estudio HORIZON se demostró un inesperado incremento del riesgo de fibrilación auricular (Black *et al*, 2007), aunque esta evidencia no fue corroborada en evaluaciones posteriores, aun en poblaciones con similares factores de riesgo para fibrilación auricular (Lyles *et al*, 2007), ni en los reanálisis del estudio FIT (*Fracture Intervention Trial*) ni en otras revisiones de estudios con risedronato (Black *et al*, 1996; Cummings *et al*, 2007). Dos trabajos recientes demuestran una posible relación de esta medicación con fibrilación auricular (Heckbert *et al*, 2008; Sørensen *et al*, 2008). Quizás sea prematuro decidir, con las evidencias disponibles, la contraindicación o suspensión de bifosfonatos vía oral o IV en pacientes con osteoporosis que presentan riesgo de fibrilación auricular, pero sería responsable estar advertido de esa posibilidad y, según el caso, decidir la continuidad o no del tratamiento.

#### **10.1.8- Duración del tratamiento con bifosfonatos**

Respecto a la duración del tratamiento con bifosfonatos, está comprobado que su presencia en hueso perdur por mucho más de una década; por lo que las incógnitas sobre la seguridad de estos tratamientos prolongados pasa a ser un tema a vigilar. No obstante, los estudios con alendronato por 10 años no demuestran pérdida del efecto antifractura (Bone *et al*, 2004); se sabe también que la acción beneficiosa de los bifosfonatos persiste aun después de haber sido suspendidos luego de 3-6 años de tratamiento continuo (Black *et al*, 2006). Por ello puede considerarse la interrupción del tratamiento continuo con bifosfonatos en pacientes con bajo o moderado riesgo fracturario (Sánchez, 2006).

#### **10.2- Calcitonina**

El estudio PROOF es el único que mostró que la calcitonina de salmón vía nasal en dosis diaria de 200 UI reduce significativamente las fracturas vertebrales en osteoporosis grave en un 33% (Chestnut *et al*, 2000) –en casos de antecedentes de fractura vertebral previa– y en un 50% en mujeres de 70-75 años luego de 5 años de tratamiento (Muñoz-Torres *et al*, 2004).

No se encontró reducción significativa de fracturas con dosis de 100 ó de 400 UI/día. Esta droga no se debería considerar como tratamiento de primera línea en la osteoporosis postmenopáusicas. Puede ser considerada en ciertas situaciones para el tratamiento de la osteoporosis masculina y en la mujer premenopáusicas, así como en la osteoporosis corticoidea.

La calcitonina presenta una efectiva acción analgésica, especialmente en casos de dolor asociado a fractura vertebral aguda. No obstante, no debería ser considerada como analgésico de primera línea en estos casos, por razones económicas.

### **10.3- Terapia de Reemplazo Hormonal**

En numerosos países latinoamericanos existen copias de los diferentes estrógenos, tibolona, raloxifeno, producidas por laboratorios nacionales y que no han demostrado ante ninguna entidad regulatoria su condición de ser verdaderos genéricos. Por los menores costos en algunos países, se expenden más las copias locales que las moléculas originales.

#### **10.3.1- Estrógenos**

A partir de la menarca, la formación ósea será regulada por múltiples hormonas, entre ellas los estrógenos van a tener un papel fundamental que se prolongará toda la vida.

La evaluación del adecuado nivel estrogénico de las pacientes durante su adolescencia, edad madura y climaterio debe ser prolijamente hecha por el médico tratante.

Situaciones como oligomenorreas (hipotalámicas, hipofisarias, ováricas), hiperprolactinemias, amenorreas quirúrgicas, genéticas, menopausia precoz, suelen acompañarse de una dramática disminución del nivel estrogénico. Para diagnosticarlo, los dosajes de estradiol basal deben ser menores de 50 pg/ml y hay que tener en cuenta que es un proceso que se debe mantener por más de 6 meses para que se vea afectado el equilibrio formación/resorción ósea a favor de la segunda.

En el caso de adolescentes o mujeres en edad fértil que se encuentren en situación de hipoestrogenismo, se aconseja tratamiento sustitutivo para llegar a niveles de estradiol entre 50 y 80 pg/ml.

En el tratamiento de reemplazo hormonal en mujeres jóvenes se pueden usar las siguientes preparaciones: estradiol transdérmico en gel o vía oral (dosis estándar de estradiol: 2 pulsos - 2 mg de micronizado); progesterona natural micronizada (200 mg de 10 a 14 días/mes); o anticonceptivos orales. Evitar siempre las bajas dosis.

La anticoncepción en adolescentes tratadas con dosis ultrabajas demuestra una significativa disminución en la DMO de columna lumbar, cuerpo total y cadera en relación con grupos de no usuarias o de usuarias de anticonceptivos de dosis bajas o habituales (Shoeppe y Snow, 2005).

Las dosis ultrabajas en anticoncepción no disminuyeron la DMO en grupos de mujeres mayores de 25 años (Nappi, 2007).

A todas las edades se recomienda controlar los factores secundarios: síntomas, perfil hormonal ( $E_2$ -FSH-TSH); evaluar hábitos como tabaquismo, drogas, alcohol, medicamentos y factores de mayor riesgo de fracturas.

Durante el climaterio la terapia de reemplazo hormonal sigue siendo la terapéutica de primera elección en las postmenopáusicas jóvenes (Bilezikian, 1998); en un meta-análisis publicado recientemente en EE. UU. (Osteoporosis Research and Advisory Group, 2002) se reportó un 50% de disminución en el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

Se aconseja siempre para la THR la elección de un estrógeno natural y en la menor

dosis que resulte útil para cada paciente.

Durante el climaterio, la terapia hormonal estrogénica o con asociación de progesterona tiene las siguientes indicaciones: síndrome climatérico, atrofia vulvovaginal, osteopenia, osteoporosis y menopausia precoz.

La *North American Menopause Society* la aprueba para prevención de osteoporosis (North American Menopause Society, 2007). En mujeres histerectomizadas el reemplazo con estrógenos solos (sin progestágenos) es efectivo y seguro (Anderson *et al*, 2004).

Las contraindicaciones a tener en cuenta son las siguientes: pérdida hemática de origen desconocido, cáncer de mama o endometrio, tromboflebitis o flebotrombosis, enfermedad hepática o renal grave, lupus eritematoso sistémico.

Las vías de administración disponibles son las siguientes: oral, percutánea, transdérmica, inyectable, vaginal, nasal y subcutánea (implantes).

La vía oral cuenta con el estradiol micronizado, cuya dosis estándar es de 2 mg. Las formas orales se presentan solas o asociadas a progestágenos; el estradiol se encuentra asociado a drospirenona en forma continua.

Para la vía percutánea se cuenta con el gel de estradiol en dosis diarias de 1.5 mg como forma estándar, lo que equivale a dos pulsos diarios. Para la vía transdérmica están los parches de estradiol, siendo la dosis estándar de 50 mcg, pero existen otras presentaciones que más adelante se detallarán, como así también la asociación con acetato de noretisterona (cíclica o continua).

Para la vía vaginal hay óvulos o crema de estriol, y crema de promestriene. Estos compuestos no tienen utilidad sistémica, por lo que no se indican en osteoporosis.

Para la vía inyectable se usa el valerato de estradiol (4 mg) asociado a enantato de prasterona (200 mg).

Las otras vías no son utilizadas ni en Latinoamérica ni en la península ibérica.

Primer paso hepático: La administración oral de estrógenos determina un primer paso hepático al absorberse por la vena porta e ingresar por los sinusoides hepáticos al hígado; esta situación es beneficiosa en algunos aspectos dado que predispone al aumento del HDL, las proteínas plasmáticas, el plasminógeno y a la disminución del PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno), pero es negativa en otros, como el aumento de los triglicéridos, del sustrato de renina (angiotensinógeno), la actividad plasmática de renina y de factores de coagulación. El significado clínico de estos cambios es incierto.

De cualquier modo, se aconseja la vía transdérmica o percutánea en los siguientes casos: A) Desórdenes gastrointestinales: gastritis, úlcera, mala absorción. B) Enfermedades del hígado, vesícula y páncreas. C) Hipertensión. D) Historia personal o familiar de trombosis o embolia. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica. E) Historia de accidentes cerebrovasculares. F) Hipertrigliceridemia. G) Patología tiroidea. H) Epilepsia. I) Tabaquismo (se debe aconsejar disminuir o dejar el hábito para efectuar THR). J) Diabetes.

Estudios recientes sugieren que la curva dosis/respuesta con estrógenos en diferentes tejidos es igualmente eficaz con bajas dosis de estrógenos especialmente cuando se asocian a progestinas, y limitarían los efectos indeseables como el riesgo de cáncer de mama en las usuarias a largo plazo, etc. (Genant *et al*, 1997; Pines *et al*, 2009).

Las dosis bajas en los diferentes compuestos depende de la vía de administración y del tipo de estrógenos usado (ver la Tabla 7).

---



**Tabla 7. DOSIS BAJAS DE ALGUNOS COMPUESTOS ESTROGÉNICOS**

|                          |                               |              |
|--------------------------|-------------------------------|--------------|
| <b>Vía oral:</b>         | estrógenos conjugados equinos | 0.3 mg/día   |
|                          | estradiol micronizado         | 0.5 mg/día   |
| <b>Vía transdérmica:</b> | 17-beta estradiol             | 0.025 mg/día |

Las bajas dosis permiten mejorar la adherencia por la disminución de los efectos adversos, permitiendo a un mayor número de mujeres postmenopáusicas beneficiarse con los efectos a corto y largo plazo de la THR.

Los hallazgos del estudio HOPE (*Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen*) (Lindsay *et al*, 2002) que examina la eficacia de bajas dosis de estrógenos conjugados equinos (ECE) asociados a acetato de medroxiprogesterona (AMP) en 2.673 mujeres postmenopáusicas sanas, muestran que bajas dosis de esta combinación pueden ser mejores que las mismas bajas dosis de ECE sin oposición de progesterona en la mejoría de los síntomas vasomotores. Se ha reportado un mejoramiento del porcentaje de células vaginales superficiales cuando se midió el índice de maduración vaginal, después del tratamiento con bajas dosis de ECE y de ECE más AMP (Utian *et al*, 2001).

En cuanto a la eficacia del estrógeno en bajas dosis como antirresortivo, se deben esperar los resultados a largo plazo del estudio HOPE y otros que se encuentran en desarrollo. Sin embargo, en 1998 se hizo un meta-análisis con 31 estudios con bajas dosis de estrógenos, que evidenció la importancia del agregado de calcio, dado que el aumento de la DMO en columna lumbar con estrógeno sólo fue del 1.3%, mientras que con el agregado de 1.200 mg de calcio/día fue del 3.3% (Nieves *et al*, 1998).

Cummings y col. en un estudio caso/control de fracturas de cadera en mujeres de 65 años y más (todas ellas sin tratamiento hormonal), documentaron los dosajes basales de estradiol en mujeres que luego presentaron fractura de cadera y en un grupo control de la misma cohorte; encontraron que las mujeres con estradiol bajo pero detectable (5-25 pg/ml) tuvieron un riesgo significativamente menor de fractura de cadera y vertebral que las que tuvieron valores no detectables de estradiol (por debajo de 5 pg/ml) (Cummings *et al*, 1998). En otros grupos aleatorizados de la misma cohorte, los investigadores reportaron que las mujeres con niveles de estradiol por debajo de 5 pg/ml tenían una masa ósea mucho menor que las con valores de 10 a 25 pg/ml (Ettinger *et al*, 1998), y que la tasa de pérdida ósea era mayor en aquéllas con menor tenor estrogénico (Stone *et al*, 1998).

Estudios epidemiológicos americanos como el *Nurses' Health Study* con más de 70.000 mujeres postmenopáusicas seguidas por 20 años, señalan que las bajas dosis de estrógenos disminuyen el riesgo de enfermedad coronaria con una eficacia semejante a las dosis estándar (RR 0.58 para las primeras vs. 0.54 para las segundas). Por otra parte, el riesgo de accidente embólico fue de 0.54 con 0.3 mg/día de ECE vs. 1.35 con 0.625 mg y 1.63 con 1.25 mg. El sangrado vaginal con ECE 0.3 mg/día en asociación con progesterona, desapareció a los 6 meses en el 53% de las mujeres y en el 93% a los 12 meses.

Gambacciani y col. publicaron en 2008 un trabajo con seguimiento de masa ósea en mujeres postmenopáusicas tratadas con bajas dosis de terapia estro-progestínica con un seguimiento a 2 años con el objetivo de evaluar en mujeres postmenopáusicas jóvenes la acción de bajas dosis de estrógenos sobre síntomas y DMO; fueron 3 grupos seguidos con DMO. Se usó THR-baja dosis: 1 mg estradiol + 0.5 mg acetato de noretisterona/día por 28 días + 1.000 mg Ca/día; y otro grupo THR-ultrabaja dosis: 0.5

mg de 17beta-estradiol y 0.25 mg acetato de noretisterona/día por 28 días + 1.000 mg Ca/día. El grupo control recibió sólo 1.000 mg Ca/día. La baja dosis y la ultrabaja dosis de estrógenos pueden aliviar síntomas y proveer una adecuada protección de la pérdida de masa ósea.

Las evidencias actuales abren posibilidades para la utilización de muy bajas dosis de estrógenos, pero se requieren aún demostraciones suficientes de que su función como antirresortivo óseo esté garantizada.

### **10.3.2- Tibolona**

La tibolona, ha demostrado en algunos trabajos aumentar la DMO en mujeres postmenopáusicas, con y sin osteoporosis.

En el estudio LIFT (*Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone*) [Cummings *et al*, 2008], demostró ser efectiva para disminuir el riesgo de fracturas a tres años con o sin fractura prevalentes, reduciendo significativamente el riesgo relativo (RR) de fracturas vertebrales en 45% y el de fracturas no vertebrales en 26%. En el mismo estudio, las pacientes con fracturas vertebrales previas redujeron el RR de fracturas vertebrales en 61%; y el de fracturas no vertebrales en un 47%. El estudio LIFT muestra reducción del RR de cáncer ductal invasivo de la mama en 68%.

Los datos sobre su seguridad muestran: a) 2.2 veces más riesgo para accidente cerebrovascular en las mujeres ancianas mayores de 70 años tratadas que en las del grupo placebo (Cummings *et al*, 2008), pero sin incremento en el riesgo de tromboembolismo; b) incremento en el riesgo de recurrencia de cáncer de mama (Kenemans *et al*, 2009).

### **10.3.3- Moduladores Selectivos del Receptor Estrogénico (SERM). Raloxifeno**

El único SERM aprobado para prevención y tratamiento de osteoporosis postmenopáusica es el raloxifeno, por su efecto en la reducción significativa del riesgo de fracturas vertebrales.

El MORE fue el estudio clínico que demostró en tres años que raloxifeno puede reducir el riesgo de fractura vertebral, no así el de otras fracturas. También se encontró un incremento en el riesgo de tromboembolismo venoso: RR 3.1, IC95% 1.5-6.2 (Ettinger *et al*, 1999). Por su parte, el estudio clínico CORE durante cuatro años de seguimiento no mostró diferencias en mortalidad, eventos cardiovasculares, cáncer o fracturas no vertebrales (Ensrud *et al*, 2006). En el estudio STAR el raloxifeno resultó comparable al tamoxifeno para prevenir cáncer de mama invasivo (Vogel *et al*, 2006).

El raloxifeno puede ser tenido en cuenta para prevenir o tratar osteoporosis en mujeres con riesgo de fractura vertebral y riesgo de cáncer de mama elevado.

## **10.4- Flúor**

A pesar de que el flúor se encuentra a la venta en varios países latinoamericanos, las evidencias actuales no recomiendan su uso en osteoporosis.

El fluoruro de sodio y el monofluorofosfato sódico (MFP), por intermedio del ion flúor, producen estímulo anabólico en los osteoblastos e inducen incrementos del hueso trabecular. Este efecto se aprecia en tratamientos de 6 a 12 meses en el 60% de los sujetos tratados, con 10% de elevación de la DMO lumbar y sin respuesta en la DMO de cadera. Por ello no se lo recomienda en pacientes con baja DMO de cadera o fractura previa en este sitio. Tampoco está recomendada su indicación en ancianos. Los tratamientos con sales de flúor no han demostrado disminución significativa del riesgo de fractura (Puche y Rigalli, 2007).

## **10.5- Parathormona recombinante**

### **10.5.1- PTH (1-34) o Teriparatida**

La PTHrh<sub>1-34</sub> o teriparatida está constituida por los 34 primeros aminoácidos de la molécula de PTH humana obtenidos por técnica del DNA recombinante (Trivedi *et al*, 2009).

Usada diariamente en pacientes con osteoporosis en dosis de 20 mcg, la PTH<sub>1-34</sub> al año y medio de tratamiento demostró disminuir el 65% del riesgo de fracturas vertebrales, y el 53% de las no vertebrales, (Neer *et al*, 2004; Gallagher *et al*, 2006).

La teriparatida tiene especial recomendación en el tratamiento de pacientes con osteoporosis severa de ambos sexos y postmenopáusicas mayores de 65 años con osteoporosis densitométricamente comprobada y fractura vertebral prevalente (Geusens *et al*, 2009).

Debido a su costo elevado, se restringe su uso al tratamiento de los pacientes con más de una fractura por fragilidad y DMO con T-score < -3.5, así como también en aquellos pacientes con nuevas fracturas luego de dos años o más bajo un tratamiento con bifosfonato (Hodsman *et al*, 2005; Mueller *et al*, 2009).

No se recomiendan más de dos años de tratamiento, durante el cual el aporte de calcio debe ser asegurado en aproximadamente 1.5 g/día, así como suplementos adecuados de vitamina D. Se debe controlar la calcemia a los 30 días de tratamiento y la calciuria antes de los 90 días. Elevaciones leves de calcio en sangre y/u orina pueden manejarse con una reducción moderada de su aporte.

### **10.5.2- PTH (1-84)**

Al año de tratamiento la PTH<sub>1-84</sub> produce disminución del riesgo de fractura vertebral, con aumento de la DMO lumbar, y de los marcadores del remodelaje óseo de formación; y no induce modificaciones significativas en la DMO de cadera (Greenspan *et al*, 2007).

### **10.5.3- Terapia combinada o secuencial con PTH**

El uso de teriparatida o de PTH 1-84 conjuntamente con bifosfonatos no ha demostrado ser mejor que el tratamientos con la hormona sola. Pero luego del tratamiento con cualquiera de las dos PTH, puede continuarse con un bifosfonato u otro antirresortivo (p. ej., raloxifeno), observándose una mantención de los efectos beneficiosos sobre la DMO (Finkelstein *et al*, 2006; Greenspan *et al*, 2007; Dobnig *et al*, 2009).

## **10.6- Ranelato de Estroncio**

Fármaco de mecanismo complejo, con acción anabólica y antiresortiva, actúa *in vivo* fundamentalmente como antirresortivo, aunque también se describen acciones osteoformadoras, en especial *in vitro* (Marie *et al*, 1993; Blake *et al*, 2009). Incrementa la DMO a nivel de columna vertebral y cadera, debido en parte al depósito de estroncio en hueso (Meunier *et al*, 2004).

Se administra en dosis de 2 g/día por vía oral, preferentemente antes de dormir, dos horas después de cenar. Al año de tratamiento reduce en 50% la incidencia de fracturas vertebrales, y 16% la de fracturas no vertebrales; en sujetos añosos con osteoporosis establecida reduce 36% la incidencia de fractura de cadera (Reginster *et al*, 2005; Ortolani y Vai, 2006). En mujeres mayores de 80 años redujo en 32 y 31% la

incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales respectivamente (Seeman *et al*, 2006).

En algunos países latinoamericanos existen copias del ranelato de estroncio producidas por laboratorios nacionales, que no han demostrado ante ninguna entidad regulatoria su condición de ser verdaderos genéricos. Por razones de costos, en algunos países se expenden más las copias locales que las moléculas originales.

### 10.7- Calcio

En caso de que no pueda ser administrado adecuadamente con los nutrientes naturales, se deberá considerar la suplementación farmacológica con sales de calcio.

Las recomendaciones diarias de calcio para individuos normales de 19 a 50 años deberían ser 1.000 mg; para los mayores de 50 años hasta 65 años de 1.200 mg, y para los mayores de 65 años de 1.500 mg de calcio/día, con un límite máximo recomendable de 2.150 mg (Tang *et al*, 2007).

De todos modos, en personas con osteoporosis en tratamiento con corticoides, durante el embarazo, en personas institucionalizadas, y en mayores de 65 años puede considerarse la recomendación de una ingesta de 1.500 mg de calcio/día (Institute of Medicine, 1997).

La sobresuplementación cálcica (inadecuada por exceso) puede asociarse a mayor riesgo de litiasis renal y calcificación vascular, e incremento de muertes por eventos cardiovasculares (Bolland *et al*, 2008; Maziak 2009).

La absorción de calcio se ve comprometida cuando el ácido oxálico está presente en las comidas. Ello ocurre en casos de ingesta de vegetales, a excepción de la soja. La biodisponibilidad de los suplementos de calcio puede comprometerse por las comidas, dosis y desintegración de los comprimidos. La absorción de calcio disminuye cuando las dosis son mayores de 600 mg; por lo tanto, los suplementos pueden ser dados con comidas y en dosis divididas. Cuando los suplementos de carbonato de calcio son ingeridos con el estómago vacío pueden incrementar el riesgo de litiasis renal. La absorción intestinal de carbonato de calcio puede disminuir en sujetos tratados con inhibidores de bomba de protones (Institute of Medicine, 1997; O'Connell *et al*, 2005); estos potentes antiácidos, usados crónicamente, aumentan el riesgo de fracturas (Sánchez, 2009).

### 10.8- Vitamina D

Adecuados niveles de vitamina D son vitales para numerosas funciones en el organismo, entre ellas, la de facilitar la adecuada absorción intestinal de calcio, lograr una efectiva supresión de PTH circulante, disminuir la tasa de pérdida ósea, disminuir en 22% el riesgo de caídas y mejorar la función de los miembros inferiores. Desde que se sabe que la exposición solar puede no ser lo suficientemente capaz para producir toda la vitamina D necesaria, las fuentes dietéticas y farmacológicas son esenciales (Dawson-Hughes *et al*, 2005).

Por su parte, 700-800 unidades internacionales (UI) de vitamina D han demostrado en estudios relevantes, que pueden disminuir en el anciano el riesgo de fractura de cadera en 26% y el riesgo de fractura no vertebral en 23% (Bischoff-Ferrari *et al*, 2005).

Los niveles séricos óptimos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) están por encima de 30 ng/ml (80 nmol/l) y frecuentemente para alcanzar esos valores se necesitan aportes suplementarios orales de 700 a 1.000 UI. No obstante, cabe señalar que la mayoría de los medicamentos suplementarios en comprimidos o tabletas asociadas con vitamina D

contienen a lo sumo 400 UI, dosis que resulta totalmente inadecuada (National Osteoporosis Foundation, 2008).

Aunque la vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) suele ser considerada menos potente que la vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol), ambas son igualmente efectivas en mantener niveles séricos adecuados de 25OHD cuando se administran en dosis de 1.000 UI diarias (Holick *et al*, 2008).

Sorprendentes hallazgos demuestran que los niveles bajos de 25OHD son relativamente comunes en toda la población, no sólo la que envejece (Oliveri *et al*, 2004), sino también en niños y adolescentes (Holick, 2007; Reis *et al*, 2009; Kumar *et al*, 2009).

En algunos pocos países de la región se cuenta con formulaciones adecuadas de vitamina D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>. En la mayoría de estos países, la vitamina D está disponible sólo en formulaciones combinadas con calcio, o se añade a multivitamínicos en dosis de 200-1.000 UI/comprimido o sobre de polvo soluble.

## **10.9.-Tratamiento de osteoporosis en situaciones especiales**

### **10.9.1- Prevención y tratamiento en osteoporosis del varón**

Los fármacos de elección en el tratamiento de la osteoporosis del varón son los bifosfonatos alendronato, risedronato y zoledronato. Los necesarios aportes de calcio y vitamina D deben considerarse siempre y se darán suplementos al establecerse que la dieta no es suficiente. En casos de osteoporosis grave con alto riesgo de fractura, o si existe falta de respuesta, intolerancia o contraindicación al tratamiento con bifosfonatos se recomienda tratamiento con PTH. En los países que disponen de etidronato, éste constituye una alternativa frente a situaciones en las que no se puede administrar alendronato, risedronato o PTH, y en último caso la calcitonina puede ser considerada.

La pérdida ósea asociada a hipogonadismo puede en cierto grado revertirse mediante el tratamiento con testosterona por vía de la aromatización de estrógenos (Ilangoan, 2009). Los andrógenos pueden usarse en la osteoporosis del varón si existe hipogonadismo y si no hay contraindicaciones (Behre *et al*, 1997). No obstante, si el riesgo de fractura es muy elevado se recomienda asociar a la testosterona alguno de los bifosfonatos mencionados, o PTH.

### **10.9.2- Osteoporosis inducida por glucocorticoides**

Los pacientes bajo terapia corticoidea deberían en todos los casos realizar una medición de calciuria de 24 horas y comenzar con aportes adecuados de calcio y vitamina D.

En sujetos de más de 65 años de ambos sexos y en aquéllos que presentan fracturas previas, se recomienda realizar tratamiento con un bifosfonato u otra droga antiosteoporótica, independientemente del valor del *T-score*. De igual modo en pacientes varones menores de 65 años de edad que recibirán tratamiento corticoideo por más de tres meses y que presentan en la DMO un *T-score* < -1.0 conviene indicar un bifosfonato (van Staa *et al*, 2002; Reid *et al*, 2009).

### **10.9.3- Transplante de órganos**

Los fármacos antirresortivos y el calcitriol pueden ser efectivos para prevenir la pérdida de masa ósea posterior al transplante de órganos. De modo similar a lo recomendado en caso de osteoporosis inducida por corticoides se debe considerar la realización de DMO cada 6-12 meses, y según ello realizar tratamiento. El simple

aporte suplementario de calcio y vitamina D, no previene pérdida ósea consecutiva al trasplante. Diversos estudios indican que análogos de la vitamina D o bifosfonatos tanto IV como orales (alendronato, risedronato o pamidronato) serían efectivos para prevenir la pérdida de hueso posterior al trasplante (El-Agroudy *et al*, 2005; Ebeling, 2009; Walsh *et al*, 2009).

#### **10.10- Eficacia antifractura de los tratamientos disponibles**

La eficacia del tratamiento para la osteoporosis se constata por la reducción que puede alcanzar sobre el riesgo de fracturas en el paciente, y por cuántos pacientes hay que tratar para evitar una fractura (NNT).

Las terapias farmacológicas más eficaces, pueden reducir entre el 25% y el 50% el riesgo de fracturas vertebrales a los 3 años de tratamiento (antirresortivos) y entre el 60% y el 70% a 18 meses de tratamiento (anabólicos óseos) (Sánchez, 2007).

La reducción del riesgo de fractura de cadera alcanza en promedio el 40-50% y lo demostraron más significativamente en análisis primarios, sólo las siguientes drogas: alendronato, risedronato, zoledronato y THR (Black *et al*, 2000; Reginster *et al*, 2000; Delmas *et al*, 2006; WHI, 2002; Deeks y Perry, 2008).

La reducción del riesgo de fracturas no vertebrales, es en promedio del 20-50% y lo comprobaron en análisis primarios las siguientes drogas: alendronato, risedronato, zoledronato, ranelato de estroncio y hormona paratiroidea recombinante humana (Black, 2000; Reginster *et al*, 2000; Neer *et al*, 2004; Reginster *et al*, 2005; Greenspan *et al*, 2007, Deeks y Perry, 2008).

La Tabla 8 resume los efectos de los distintos tratamientos antiosteoporóticos.

**Tabla 8. TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS. EFECTOS SOBRE LA DMO Y REDUCCIÓN DE TASAS DE FRACTURA** (según Schurman *et al*, 2007).  
(En números se señala el porcentaje aproximado de reducción de fracturas)

| Droga:                       | THR | RLX  | CT | ALN | RIS   | IBN   | ZOL | Sr  | PTH <sub>(1-34)</sub> |
|------------------------------|-----|------|----|-----|-------|-------|-----|-----|-----------------------|
| <b>DMO columna</b>           | ↑   | ↑    | ↑  | ↑   | ↑     | ↑     | ↑   | ↑   | ↑                     |
| <b>DMO fémur</b>             | ↑   | ↑    | ↑  | ↑   | ↑     | ↑     | ↑   | ↑   | ↑                     |
| <b>Marcadores óseos</b>      | ↓   | ↓    | ↓  | ↓   | ↓     | ↓     | ↓   | ↑↓  | ↑                     |
| <b>Fracturas vertebrales</b> | 33  | 50   | 36 | 47  | 41    | 50    | 70  | 65  | 65                    |
| <b>Fracturas femorales</b>   | 27  | ↔    | ↔  | 50  | 40-60 | ↔     | 41  | 36* | ↔                     |
| <b>Fract. no vertebrales</b> | ↔   | 47** | ↔  | 48  | 27    | 69*** | 25  | 16  | 53                    |

THR: terapia hormonal de reemplazo. RLX: raloxifeno. CT: calcitonina. ALN: alendronato. RIS: risedronato. IBN: ibandronato. PTH<sub>(1-34)</sub>: teriparatida. Sr: ranelato de estroncio. ↑: Incremento. ↓: Disminución. ↔ Sin variación significativa.

(\*) En pacientes mayores de 74 años y con *T-score* en cuello femoral < -3.0; estudio TROPOS (Reginster *et al*, 2005).

(\*\*) En pacientes con severas fracturas vertebrales prevalentes; estudio MORE (Delmas *et al*, 2003).

(\*\*\*) En pacientes con *T-score* en cuello femoral < -3.0; estudio BONE (Chesnut *et al*, 2004).

Las mujeres con fracturas previas y baja masa ósea presentan una mejor respuesta al tratamiento antirresortivo. Los grandes estudios con medicación de este tipo indican que esta población puede reducir el riesgo de nuevas fracturas en aproximadamente 30-50%. Todo lo cual ha sido señalado por los informes de la FDA, al momento de aprobar terapias para osteoporosis.

### 11.- CONCLUSIONES

Las estrategias de manejo para los pacientes con osteoporosis consisten en:

- 1.-Identificar a quienes se encuentran en riesgo de padecerla, o de presentar una o nuevas fracturas óseas por fragilidad.
- 2.-Instaurar las medidas correspondientes para lograr el control de los factores de riesgo modificables.
- 3.-Efectuar el tratamiento farmacológico y el monitoreo correspondiente con el uso adecuado de los recursos diagnósticos.

## 12.-Referencias

AACE Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract* 2003; 9:544-64.

Amin S, La Valley MP, Zhang Y, et al. Is the effect of smoking on bone mineral density (BMD) in elderly men mediated through estradiol (E2)? The Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1999; 14(suppl 1):1059.

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1701-12.

Arriagada M, Arinoviche R, Amaral H, Campodónico I, Campusano C, Fuentealba C, Hernández C, Marín PP, Oviedo S, Riedemann P, Sapunar J, Villaseca P, Gatica H, Rivero S. Guías de diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis. Sociedad Chilena de Reumatología. Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral, 2006.

Arriagada M. Epidemiología de la osteoporosis en Chile. Fundación de Osteoporosis de Chile (FUNDOP). Comunicación al Congreso 8° SIBOMM / 3° BRADOO. Foz do Iguacu, 2009.

Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al. The long-term predictive value of bone mineral density measurements for fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the Prospective Epidemiological Risk Factors study. *Osteoporos Int* 2006; 17:471-7.

Bagur A, Rovai G, López Giovanelli J, et al. Incidencia de fracturas de cadera en Corrientes, Bariloche y Comodoro Rivadavia. *Actual Osteol* 2009; 5:81-7.

Bagur A, Mautalen C, Rubin Z. Epidemiology of hip fractures in an urban population of central Argentina. *Osteoporos Int* 1994; 4:332-5.

Barrett-Connor E, Holbrook TL. Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1992; 268:3333-7.

Behre HM, Kliesch S, Leifke E, et al. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2386-90.

Bemben DA. Exercise interventions for osteoporosis prevention in postmenopausal women. *J Oklahoma State Med Assoc* 1999; 92:66-70.

Berard A, Bravo G, Gauthier P. Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1997; 7:331-7.

Bilezikian JP. Estrogens and postmenopausal osteoporosis: Was Albright right after all? *J Bone Miner Res* 1998; 13:774-6.

Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2006; 9:4-14.

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293:2257-64.

Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly infusion of zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22.

Black DM, Cliff R. Biphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. En: Favus MJ y cols. (eds). *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism* (6<sup>th</sup> edition), Chap. 50. Washington DC; American Society for Bone and Mineral Research, 2006.

Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al; FLEX Research Group. Effect of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296:2927-38.

Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4118-24.



- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348:1535-41.
- Blake GM, Compston JE, Fogelman I. Could strontium ranelate have a synergistic role in the treatment of osteoporosis? *J Bone Miner Res* 2009; 24:1354-57.
- Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301:513-21.
- Bocanera R, Puche RC. Análisis del concepto de riesgo aplicado al riesgo de fracturas osteoporóticas. *Actual Osteol* 2006; 2:115-24.
- Bodmer M, Meier C, Kraenzlin ME, Meier CR. Risk of fractures with glitazones: a critical review of the evidence to date. *Drug Saf* 2009; 32:539-47.
- Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336:262-66.
- Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3404-10.
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350:1189-99.
- Bonnick SL. Densitometry techniques in Medicine today. En: Bonnick SL (ed.). *Bone densitometry in clinical practice. Applications and interpretation (2<sup>nd</sup> edition)*. Totowa; Humana Press, 2004:1-24.
- Börst H, Bock O, Glaab J, et al. Compliance, persistence and patient satisfaction of patients with postmenopausal osteoporosis treated with 150 mg once-monthly ibandronate - A non interventional study. 31<sup>st</sup> Annual Meeting ASBMR; Denver, 2009.
- Bracho C, Arízaga F, Arízaga E, et al. Consenso de manejo de fracturas osteoporóticas. Comité Ecuatoriano de Manejo de Fracturas Osteoporóticas. 2009. En prensa.
- Branca F. Physical activity, diet and skeletal health. *Public Health Nutr* 1999; 2:391-6.
- Brandão CM, Muzzi Camargo B, Zerbini CA, et al. Posições Oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53:107-12.
- Brown JJ, Zacharin MR. Safety and efficacy of intravenous zoledronic acid in paediatric osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22:55-63.
- Brown JP, Josse G, et al; for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Can Med Ass J* 2002; 167:S1-S34.
- Bukhari M. The National Osteoporosis Guideline Group's new guidelines: What is new? *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:327-9.
- Camargo MB, Cendoroglo MS, Ramos LR, et al. Bone mineral density and osteoporosis among a predominantly Caucasian elderly population in the city of São Paulo, Brazil. *Osteoporos Int* 2005; 16:1451-60.
- Chestnut III CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109:267-76.
- Chijani V, Hernández J, Albanese M, et al. Guía Práctica de Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis. Grupo de Estudio de Osteopatías de la Sociedad Uruguaya de Reumatología (GEOSUR). [www.reumauruguay.org](http://www.reumauruguay.org).
- Clark P, Cons-Molina F, Delezé M, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int* 2009; 20:275-82.
- Clark P, Carlos F, Barrera C, et al. Direct costs of osteoporosis and hip fracture: an analysis for the Mexican healthcare system. *Osteoporos Int* 2008; 19:269-76.

Clark P, Lavielle P, Franco-Marina F, et al. Incidence rates and life-time risk of hip fractures in Mexicans over 50 years of age: a population-based study. *Osteoporos Int* 2005; 16:2025-30.

Claus-Hermberg H, Bagur A, Messina OD, Negri AL, Schurman L, Sánchez A. Frax™: Un nuevo instrumento para calcular el riesgo absoluto de fracturas a 10 años. *Medicina (B Aires)* 2009; 69:571-5.

Claus-Hermberg H, Lozano Bullrich MP, Ilera V, Malter Terrada J, Pozzo MJ. Incidencia de fractura de cadera en mujeres afiliadas al plan médico del Hospital Alemán, Buenos Aires. *Actual Osteol* 2008; 4:57-62.

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-55.

Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid induced bone loss: A twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2309-18.

Cole ZA, Dennison EM, Cooper C. Osteoporosis epidemiology update. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10:92-6.

Compston J. Secondary causes of osteoporosis in men. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:193-5.

Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment of Osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:646-50.

Cornuz J. Smoking, smoking cessation, and risk of hip fracture in women. *Am J Med* 1999; 106:311-4.

Crawford BAL, Kam C, Pavlovic J, et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2006; 144:239-48.

Cummings S, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359: 697-708.

Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002; 288:1889-97. *Erratum* en: *JAMA* 2002; 288:2825.

Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 1998; 280:2077-82.

Cummings SR, Browner WS, Bauer D, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med* 1998; 339:733-8.

Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. The Study of Osteoporotic Fractures research group. *N Engl J Med* 1995; 332:767-763.

Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007; 356:1895-6.

Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16:713-6.

Deeks ED, Perry CM. Zoledronic acid: a review of its use in the treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 2008; 25:963-86.

Delmas PD, Benhamou DL, Man Z, et al. Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: efficacy and safety results. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1039-45.

Delmas PD, Adami S, Strugala C, Stakkestad JA, Reginster JY, Felsenberg D, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the Dosing Intravenous Administration Study. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1838-46.

Dobnig H, Stepan JJ, Burr DB, Li J, Michalská D, Sipos A, Petto H, Fahrleitner-Pammer A, Pavo I. Teriparatide reduces bone microdamage accumulation in postmenopausal women previously treated with alendronate. *J Bone Miner Res* 2009 [E-pub ahead of print]

Earnshaw SA, Cawte SA, Worley A, Hosking DJ. Colles' fracture of the wrist as an indicator of underlying osteoporosis in postmenopausal women: a prospective study of bone mineral density and bone turnover rate. *Osteoporos Int* 1998; 8:53-60.

- Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1483-90.
- Egger P, Duggleby S, Hobbs R, et al. Cigarette smoking and bone mineral density in the elderly. *J Epidemiol Comm Health* 1996; 50:47-50.
- El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M, et al. A prospective randomized study for prevention of postrenal transplantation bone loss. *Kidney Int* 2005; 67:2039-45.
- Ensrud K, Genazzani AR, Geiger MJ, et al. Effect of raloxifene on cardiovascular adverse events in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Cardiol* 2006; 97:520-7.
- Eriksson SA, Isberg BO, Lindgrenn JU. Prediction of vertebral strength by dual photon absorptiometry and quantitative computed tomography. *Calcif Tissue Int* 1989; 44:243-50.
- Escobar López EA, López López J, Marques Soares MS, Chimenos Küstner E. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos: revisión sistemática. *Av Odontostomatol* 2007; 23:91-101.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. for the Multiple Outcomes Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282:637-45.
- Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, Bauer DC, Cauley JA, Cummings SR. Association between low levels of serum estradiol, bone density and fractures among elderly women: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 83:2239-43.
- Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett SM, Wyland JJ, Lee H, de la Paz AV, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2882-7.
- Fleischer J, McMahon DJ, Hembree W, et al. Serum testosterone levels after cardiac transplantation. *Transplantation* 2008; 85:834-39.
- Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, Edna THH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia* 1999; 42:920-5.
- Fortes É, Raffaelli MP, Bracco OL, et al. Alta morbi-mortalidade e menores níveis de diagnóstico de osteoporose entre pessoas idosas que sofreram fraturas do quadril na cidade de São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52:1106-14.
- Ferretti JL. Los huesos son estructuras genéticas, metabólicas, biomecánicas, o todo a la vez? *Rev Arg Osteol* 2009 [En prensa].
- Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288:2300-6.
- Gallagher JC, Rosen CJ, Chen P, Misurski DA, Marcus R. Response rate to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2006; 39:1268-75.
- Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M, Pepe A, Vacca F, Genazzani AR. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas* 2008; 59:2-6.
- Gass M, Dawson-Hughes B. Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. *Am J Med* 2006; 119(4A):3S-11S.
- Genant HK, Lucas J, Weiss S, Akin M, et al. Low dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium and lipid levels. *Arch Intern Med* 1997; 157:2609-15.
- Geusens P, Sambrook P, Lems W. Fracture prevention in men. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5:497-504.
- González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río L, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp* 2008; 208(Supl 1):1-24.
- Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:326-39.
- Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, Ensrud KE, Bauer DC. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 129:81-8.

- Gunnes M, Mellstrom D, Johnell O. How well can a previous fracture indicate a new fracture? A questionnaire study of 29,802 postmenopausal women. *Acta Orthop Scand* 1998; 69:508-12.
- Hackney M, Kantorovich S, Levin R, et al. Effects of tango on functional mobility in Parkinson's disease: A preliminary study. *J Neurol Physiother* 2007; 31:173-9.
- Hamdy NAT. Calcium and bone metabolism pre- and post-kidney transplantation. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36:923-35.
- Hampson G, Evans C, Pettitt RJ, Evans WD, Woodhead SJ, Peters JR, Ralston SH. Bone mineral density, collagen type 1 alpha 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998; 41:1314-20.
- Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: The Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15:710-20.
- Heckbert SR, Li G, Cummings SR, et al. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 2008; 168:826-31.
- Hirano Y, Kishimoto H, Hagino H, Teshima R. The change of bone mineral density in secondary osteoporosis and vertebral fracture incidence. *J Bone Miner Metab* 1999;17:119-24.
- Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of non vertebral fracture that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1586-92.
- Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocrine Rev* 2005; 26:688-703.
- Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:677-81.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
- Ilangovan R, Sittadjody S, Balaganesh M, Sivakumar R, et al. Dihydrotestosterone is a determinant of calcaneal bone mineral density in men. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009 [Epub ahead of print].
- INEC Instituto Nacional Estadísticas y Censos de Ecuador, 2001. [www.inec.gov.ec](http://www.inec.gov.ec)
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington, DC; National Academy Press, 1997. [www.nap.edu/books/0309071836/html/](http://www.nap.edu/books/0309071836/html/)
- Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ; Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 2001; 24:1198-203.
- Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007; 166:495-505.
- Jervis R, Aguirre W, Acosta M, et al. Consenso Ecuatoriano de Osteoporosis 2007. Guías y Recomendaciones de Manejo Diagnóstico y Terapéutico de la Osteoporosis. Sociedad Ecuatoriana de Metabolismo Mineral (SECUAMEM). Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología, Capítulo de Quito. Asociación Ecuatoriana de Medicina Interna. Federación Ecuatoriana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología. Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología, Capítulo Quito. Sociedad Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia, Capítulo Pichincha. Sociedad Ecuatoriana de Metabolismo Mineral. Sociedad Ecuatoriana de Traumatología. Sociedad Ecuatoriana de Reumatología.
- Kanis JA; on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. University of Sheffield, UK: WHO Collaborating Centre, 2008.
- Kanis JA, Borgström F, de Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16:581-9.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19:893-9.
- Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1137-41.

- Kannus P, Parkkari J, Niemi S, Pasanen M, Palvanen M, Jarvinen M, Vuori I. Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. *N Engl J Med* 2000; 343:1506-13.
- Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, Nevitt MC, Cummings SR. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Epidemiol* 1992; 135:477-89. *Erratum en: Am J Epidemiol* 1992; 135:1183.
- Kenemans P, Bundred N, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:135-46.
- Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1479-91.
- Kita K, Hujino N, Nasu T, Kawajara K, Sunami Y; Japanese Clinical Orthopaedic Association. Committee on Muskuloskeletal Rehabilitation. A simple protocol for preventing falls and fractures in elderly individuals with musculoskeletal disease. *Osteoporos Int* 2007; 18:611-9.
- Klein RF. Alcohol-induced bone disease: impact of ethanol on osteoblast proliferation. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21:392-9.
- Klotzbuecher C, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15:721-39.
- Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decrease intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1999; 14:215-20.
- Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009 (doi :10.1542/peds.2009 -0051).
- Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: Recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315:841-6.
- Layne JE, Nelson ME. The effects of progressive resistance training on bone density: a review. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31:25-30.
- Lee GH, Khoury JG, Bell JE, et al. Adverse reactions to osteoset bone graft substitute, the incidence in a consecutive series. *Iowa Orthop J* 2002; 22:35-8.
- Lewiecki EM, Baim S, Bilezikian JP. 2008 Santa Fe Bone Symposium: Update on Osteoporosis. *J Clin Densitom* 2009; 12:135-57.
- Lieberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333:1437-43.
- Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287:2668-76.
- Lipscombe L, Jamal SA, Booth GL, Hawker GA. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2007; 30:835-41.
- Luetters CM, Keegan TH, Sidney S, Quesenberry CP, Prill M, Sternfeld B, Kelsey J. Risk factors for foot fracture among individuals aged 45 years and older. *Osteoporos Int* 2004; 15:957-63.
- Lyles K, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al; for the HORIZON recurrent fracture trial zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357:1799-809.
- Maalouf NM, Shane E. Clinical review: osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2456-65.
- Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, Tsouderos Y. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res* 1993; 8:607-15.
- Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Australia. *J Oral Maxillofacial Surg* 2007; 65:415-23.

- Maziak W. The triumph of the null hypothesis: epidemiology in an age of change. *Int J Epidemiol* 2009; 38:393-402.
- McClung MR, Zanchetta JR, Racewicz A, Roux Ch, Man Z, Matzkin E, Boonen S. Risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis – 2 year study results. (Abstract). 2009 ISCD-IOF Joint Meeting, Orlando USA.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344:333-40.
- Meier C, Bodmer M, Meier CR, Kraenzlin MF. [Thiazolidinediones and skeletal health]. *Rev Med Suisse* 2009; 5:1309-10, 1312-3.
- Melton LJ III, Kearns AE, Atkinson EJ, Bolander ME, Achenbach SJ, Huddleston JM, Therneau TM, Leibson CL. Secular trends in hip fracture incidence and recurrence. *Osteoporos Int* 2009; 20:687-99.
- Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Adverse outcomes of osteoporotic fractures in the general population. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1139-41.
- Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Epidemiology worldwide. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32:1-13.
- Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Who has osteoporosis? A conflict between clinical and public health perspectives. *J Bone Miner Res* 2000; 15:2309-14.
- Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int* 1999; 10:214-21.
- Melton LJ III, Crowson CS, O'Fallon WM. Fracture incidence in Olmsted County, Minnesota: Comparison of urban with rural rates and changes in urban rates over time. *Osteoporos Int* 1999; 9:29-37.
- Messina OD, Somma LF, Tamborenea MI, Porrini AA, Man Z, Castelli G, et al. Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides. *Rev Arg Osteología* 2006; 5(2):24-31.
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459-69.
- Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol* 1993; 137:1203-11.
- Miller PD, Zapalowski C, Kulak CAM, Bilezikian JP. Bone densitometry: the best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1867-71.
- Morosano M, Masoni A, Sánchez A. Incidence of hip fractures in the city of Rosario, Argentina. *Osteoporos Int* 2005; 16:1339-44.
- Mosekilde L. Osteoporosis and exercise. *Bone* 1995; 17:193-5.
- Mosquera MT, Maurel DL, Pavón S, Arregui A, Moreno C, Vázquez J. Incidencia y factores de riesgo de la fractura de fémur proximal por osteoporosis. *Panam J Public Health* 1998; 3:211-8.
- Mueller D, Weyler E, Gandjour A. Cost effectiveness of the German screen-and-treat strategy for postmenopausal osteoporosis. *Pharmacoeconomics* 2008; 26:513-36.
- Muñoz-Torres M, Alonso G, Raya MP. Calcitonin therapy in osteoporosis (review). *Treat Endocrinol* 2004; 3:117-32.
- Nappi C. Effects of a low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study. *Contracept* 2007; 67:355-9.
- Nathaniel S, Treister I, Woo S-B: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism* (7<sup>th</sup> edition), Washington DC; American Society for Bone and Mineral Research, 2008; Chapter 107:505-9.
- National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington DC; National Osteoporosis Foundation, 2008.

- Navarro Despaigne DA. Apuntes relativos a osteoporosis en Cuba. Actividades de la Sección Envejecimiento y Hormonas de la Sociedad Cubana de Endocrinología, y de la Sección Climaterio, Menopausia y Osteoporosis (CLIMOS) de la Sociedad Cubana de Ginecología y Obstetricia, 1998-2009.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 344:1434-41.
- Nicodemus KK, Folsom AR; Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001, 24:1192-97.
- Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:18-24.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285:785-95.
- North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14:168-82.
- O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, et al. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005; 118:778-81.
- Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusiol E, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:337-42.
- Onland-Moret J, Peeters P, Van Der Schouw Y, et al. Alcohol and endogenous sex steroid levels in postmenopausal women: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1414-9.
- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343:604-10.
- Ortolani S, Vai S. Strontium ranelate: an increased bone quality leading to vertebral antifracture efficacy at all stages. *Bone* 2006; 38(2 Suppl 1):S19-S22.
- Osteoporosis Research and Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 2002; 23:495-578.
- Ottbacher KJ, Ostir GV, Peek MK, Goodwin JS, Markides KS. Diabetes mellitus as a risk factor for hip fracture in mexican american older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57:M648-53.
- Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, Schneider HP, Gambacciani M, Panay N; Board of the International Menopause Society, IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10:181-94.
- Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int* 2009; 20:399-408.
- Pinheiro MM, Muzzi Camargos B, Borba VZ, Lazaretti-Castro M. FRAX<sup>TM</sup>: Construindo uma idéia para o Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53:783-90.
- Piper PK, Gruntmanis U. Management of osteoporosis in the aging male: Focus on zoledronic acid. *Clin Interv Aging* 2009; 4:289-303.
- Puche RC, Rigalli A. Asociación entre el tratamiento con fluoruro de sodio y las fracturas óseas. *Actual Osteol* 2007; 3:44-5.
- Ragi Eis S, Vilar A, Calvo A, et al. Posiciones oficiales de la ISCD 2005. Revisión del Panel Iberoamericano 2006. *Rev Arg Osteología* 2007; 6(1): 26-33.
- Robinovitch SN, Evans SL, Minns J, et al. Hip protectors: recommendations for biomechanical testing - an international consensus statement (part I). *Osteoporos Int* 2009; 20:1977-88.
- Reginster J-Y, Seeman E, de Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2816-22.
- Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11:83-91.

- Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1225-6.
- Reis J, von Mühlen D, Miller ER, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics* 2009 (doi: 10.1542/peds.2009-0213)
- Ringe JD, Faver H, Farahmand P, Dorst A. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int* 2006; 26:427-31.
- Roldán EJ, Quattrocchi O, Zanetti D, et al. In vitro and in vivo equivalence studies of alendronate monosodium tablets. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2005; 55:93-101.
- Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2028-39.
- Salica, D. Diabetes y fractura: ¿Mito? ¿Realidad? ¿Alerta? *Rev Arg Osteol* 2007; 6(3):3-4.
- Salica, D. Osteoporosis inducida por tabaco. *Rev Arg Osteol* 2003; 2(1):20-9.
- Samelson E, Berry S, Goldberg J, et al. Comparison of 10-Year Probability of Hip Fracture Predicted by FRAX and Observed Hip Fracture Incidence in the Framingham Osteoporosis Study. *ASBMR Annual Meeting*; Denver, CO 2009.
- Sánchez A. Estómagos tranquilos, huesos preocupados: Uso crónico de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fracturas (Editorial). *Rev Med Rosario* 2009; 75:6-8.
- Sánchez A. ¿Son efectivos los tratamientos para la osteoporosis? (Editorial). *Rev Med Rosario* 2007; 73:6-10.
- Sánchez A. Bifosfonatos: ¿por cuánto tiempo? *Actual Osteol* 2006; 2:86-8.
- Sarli M, Spivacow R, Pedroarias V, Roldán EJA, Zanchetta JR. Tolerability of intravenous pamidronate for the treatment of osteoporosis and other metabolic osteopathies: a retrospective analysis. *Curr Therap Res* 2007; 68:1-22.
- Schrøder HM, Petersen KK, Erlandsen M. Occurrence and incidence of the second hip fracture. *Clin Orthop* 1993; 289:166-9.
- Schousboe JT, Fink HA, Taylor BC, et al. Association between self-reported prior wrist fractures and risk of subsequent hip and radiographic vertebral fractures in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:100-6.
- Schuller AA, Holst D. An "S-shaped" relationship between smoking duration and alveolar bone loss: generating a hypothesis. *J Periodontol* 2001; 72:1164-71.
- Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri A, Sánchez A. Guías para Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis 2007. Consenso de la Sociedad Argentina De Osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral. *Rev Arg Osteol* 2007; 6(3):26-42, y *Actual Osteol* 2007; 3:117-36 (doble publicación).
- Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, Jamal SA, Black DM, Cummings SR; Study of Osteoporotic Features Research Group. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:32-8.
- Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 2002; 25:1749-54.
- Sedlinsky C, Musso C, González V, et al. Cigarette smoking and bone mineral density in postmenopausal women under estrogen replacement therapy (Abstract). *Bone* 2001; 28(suppl 5):P398T.
- Seeman E, Vellas B, Benhamou C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006; 21:1113-20.
- Shoepf HM, Snow CS. Contraceptive use in young women is associated with lower bone mineral density than that of controls. *Osteoporos Int* 2005; 16:1538-44.
- Sinaki M, Brey RH, Hughes CA, et al. Significant reduction in risk of falls and back pain in osteoporotic-kyphotic women through a spinal proprioceptive extension exercise dynamic (SPEED) program. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:849-55.



- Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, et al. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10-year follow-up of postmenopausal women. *Bone* 2002; 30:836-41.
- Sinaki M, Khosla S, Limburg PJ, Rogers JW, Murtaugh PA. Muscle strength in osteoporotic versus normal women. *Osteoporos Int* 1993; 3:8-12.
- Sinaki M, McPhee M, Hodgson S, et al. Relationship between bone mineral of spine and strength of back extensions in healthy postmenopausal women. *Mayo Clin Proc* 1986; 61:116-22.
- Sinaki M, Mikkelsen B. Postmenopausal spinal osteoporosis: Flexion vs. extension exercises. *Arch Phys Med Rehab* 1984; 65:593-6.
- Siris ES, Brennan SK, Barrett-Connor E, et al. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk for fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int*. 2006;17:565-74.
- Slemenda CW. Cigarette and the skeleton. *N Engl J Med* 1994; 330:430-1.
- Smith GI, Atherton P, Villareal DT, et al. Differences in muscle protein synthesis and anabolic signaling in the postabsorptive state and in response to food in 65-80 year old men and women. *PLoS ONE* 2008; 3:e1875. (doi:10.1371/journal.pone.0001875)
- Somma LF, Rosso GZ, Trobo RI, et al. Epidemiología de la fractura de fémur en Luján, Argentina (Resumen). *Osteology* 2000; 3:267.
- Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Gimeno J, et al. Osteonecrosis de los maxilares. Documento de consenso de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y otras Sociedades, 2009 [En prensa].
- Sørensen HT, Christensen S, Mehnert F, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008; 336:784-85.
- Stone K, Bauer DC, Black DM, Sklarin P, Ensrud KE, Cummings SR. Hormonal predictors of bone loss in elderly women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1167-74.
- Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med* 2005; 165:1612-7.
- Szulc P, Garnero P, Claustrat B, et al. Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the MINOS Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:666-74.
- Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:657-66.
- Tauchmanová L, Colao A, Lombardi G, et al. Review: Bone loss and its management in long-term survivors from allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4536-45.
- Tavares V, Canhão H, Melo Gomes JA, et al; Sociedade Portuguesa de Reumatologia, Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas (SPODOM). Recomendações para o diagnóstico e terapêutica da osteoporose. *Acta Reum Port* 2007; 32:49-59.
- Tosteson AN, Melton LJ III, Dawson-Hughes B, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int* 2008; 19:437-47.
- Trivedi R, Mithal A, Chattopadhyay N. Anabolics in osteoporosis: The emerging therapeutic tool. *Curr Mol Med* 2009 [E-pub ahead of print].
- Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Rönnemaa T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1196-200.
- Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 75:1065-79.
- van Daele PL, Stolk RP, Burger H, et al. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 1995; 122:409-14.
- van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis. A meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13:777-87.

- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295:2727-41.
- Walsh SB, Altmann P, Pattison J, et al. Effect of pamidronate on bone loss after kidney transplantation: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:856-65.
- Watts NB, Cline G, Ramsey D, Brown J. Osteoporosis-related nonvertebral fracture risk reduction vs. historic control at two years with risedronate 150 mg once-a-month (Abstract). ISCD-IOF Joint Meeting, Orlando, USA, 2009.
- Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS. FRAX Facts. *J Bone Miner Res* 2009; 6:975-9.
- Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* 1998; 102:274-82.
- Wittich A, Bagur A, Oliveri B, et al. Epidemiology of hip fracture in Tucumán, Argentina. *Osteoporos Int* 2009 [in press].
- Woo S-B, Hellstein JW, Kalmer JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144:753-61.
- WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. World Health Organization; Geneva, 2004.
- Yao S, McCarthy PL, Dunford LM, et al. High prevalence of early-onset osteopenia/osteoporosis after allogeneic stem cell transplantation and improvement after bisphosphonate therapy. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41:393-8.